

Narın Kan Basıncı Üzerine Etkisi: Bir Meta-Analiz Çalışması

Effect of Pomegranate on Blood Pressure: A Meta-Analysis Study

Melike DEMİR DOĞAN¹

ÖZ

Orta Doğu'ya özgü bir meyve olan nar yüz yıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalara göre nar ve nar suyu; insülin duyarlılığının artması, α -glukosidazın inhibisyonu, kolesterolün düşürülmesi ve terapötik hipoglisemik etkilere sahiptir. Bu bilgiler ışığında bu çalışma narın kan basıncını düşürme üzerine etkisini belirlemek için yapıldı.

Pubmed, ISI Web of Sciences ve Google Akademik veri tabanlarında randomize kontrollü klinik araştırmalar araştırıldı. Meta-analize 8 randomize kontrollü çalışma dâhil edildi. Nar uygulamasının bitiminde elde edilen kan basıncı sonuçları değerlendirmeye alındı. Narın diyastolik kan basıncını düşürme etkisini değerlendirmek için nar ve plasebo grubunun standartlaştırılmış ortalama fark değeri hesaplandığında; bu değer -0,255 (95% CI: 56,31-87,96) olduğu görüldü. Narın sistolik kan basıncını düşürme etkisini değerlendirmek için nar ve plasebo grubunun standartlaştırılmış ortalama fark değeri hesaplandığında; bu değer -0,160 (95% CI: 16,10-80,65) olduğu görüldü.

Bu meta analizin sonucunda narın sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmede etkili olabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Nar, Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncı, Meta Analiz

ABSTRACT

Pomegranate, a fruit peculiar to The Middle East, has been used in traditional medicine for centuries. According to *in vivo* and *in vitro* studies; pomegranate and its juice have effects such as increased insulin sensitivity, α -glucosidase inhibition, reducing cholesterol, and therapeutic hypoglycemic effect. In the light of this information, this study was conducted to determine the effect of pomegranate on blood pressure reduction.

Randomized controlled clinical trials were reviewed on Pubmed, ISI Web of Sciences and Google Scholar databases. 8 randomised controlled trials were included in meta-analysis. Results of blood pressure obtained at the end of pomegranate studies were evaluated. When the standardised mean difference value of pomegranate and placebo groups was calculated to evaluate the effect of pomegranate on reducing the diastolic blood pressure, this value was found to be -0.255 (95% CI: 56.31-87.96). When the standardised mean difference value of pomegranate and placebo groups was calculated to evaluate the effect of pomegranate on reducing the systolic blood pressure, this value was found to be -0.160 (95% CI: 16.10-80.65).

As a result of this meta-analysis, it was observed that pomegranate could reduce diastolic and systolic blood pressure.

Keywords: Pomegranate, Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, Meta analysis.

¹Dr. Öğr. Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, melekd@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7051-2202

GİRİŞ

Hipertansiyon; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, son dönem böbrek hastalığı, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, %15 gibi yüksek bir küresel prevalansa sahiptir ve 2025 yılına kadar bu oranın %30'a kadar çıkacağı tahmin edilmektedir.^{1,2}

Yayınlanan kılavuzlarda kalp sağlığını koruyacak bir diyetin tüketimi de dâhil olmak üzere yapılacak yaşam tarzı değişikliklerinin hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde önemli etkilere sahip olduğu bildirilmektedir.^{3,4} Nitekim hipertansiyonun yönetiminde nonfarmakolojik yaklaşımları tercih eden hemşirelerin hastalarında daha iyi klinik sonuçlar gördüğü ifade edilmektedir.⁵ Nonfarmakolojik yaklaşımlarda meyve ve sebzeler tansiyon düşürücü etkileri olduğu için kullanılmaktadır. Nitekim tansiyonu düşürmek ve kalp sağlığını korumak için flavonoid açısından zengin meyve ve sebzelerin tüketilmesi önerilmektedir.⁶⁻⁸

Narın flavonoidler, proantosiyanidinler, ellagitanninler, gallotanninler, fenolik asitler, steroller, triterpenoidler, alkaloidler gibi birleşikleri içermektedir.⁹⁻¹¹ Yapılan çalışmalarda polifenollerin; anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkileri olduğu kanıtlanmıştır.¹² Ayrıca narın tanelerinin,

ham lif, pektin ve şeker bakımından zengin olduğu görülmüştür.¹⁰

Orta Doğu'ya özgü bir meyve olan nar yüz yıllardır geleneksel tıpta kullanılmaktadır.¹³ İçerdiği maddeler sayesinde nar antioksidan, anti-enflamatuar, anti-enfektif, antiaterojenik, antikanserijenik ve antihiperglisemik etkilere sahiptir.^{9,14-18}

Nar; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, Alzheimer hastalığı, artrit ve beyin iskemisi gibi çok çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca yapılan bir sistematik derlemede narın içerdiği aktif birleşikler sayesinde metabolik sendromun tedavisinde de kullanılabileceği ifade edilmiştir.^{19,20}

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalara göre nar ve nar suyu artırılmış insülin duyarlılığının artması, a-glukosidazın inhibisyonu, kolesterolün düşürülmesi, terapötik hipoglisemik etkiler gibi etkilere sahip olduğu bildirilmektedir.^{21,22} Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda narın oksidatif durum ve kan basıncı üzerine de etkileri olduğu bildirilmiştir.^{18,23-25} Yapılan çalışmalarda hipertansif olgularda 2 hafta boyunca nar suyunun tüketimi sistolik kan basıncını önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür.^{23,26} Bu bilgiler ışığında bu meta-analiz çalışması narın kan basıncını düşürme üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapıldı.

MATERYAL VE METOT

Pubmed, ISI Web of Sciences ve Google Akademik veri tabanlarında 'pomegranate and blood pressure' anahtar kelimeleri kullanılarak 2005-2018 yılları arasında yayınlanan randomize kontrollü klinik araştırmalar tarandı. Tarama sonucundaki çıkan 16,000 sonuç incelenerek toplam 17 randomize kontrollü çalışmaya ulaşıldı.

Taranan çalışmalarda aranan dâhil edilme kriterleri; 1)İnsanlarda yapılan randomize kontrollü çalışma olması; 2)Nar kullanan grupta eş zamanlı bir plasebo veya kontrol

grubu bulunması 3)Nar grubunun en az bir hafta nar kullanması 4)Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri için ortalama ve standart sapma değerlerinin bulunmasıydı. Bu özellikleri taşıyan toplam 8 çalışma meta-analize dâhil edildi. Bir çalışmada aynı anda 2 farklı hasta grubu değerlendirmeye alındığı için bu çalışmadaki 2 farklı hasta grubu ayrı ayrı istatistik yapılarak meta-analize dâhil edildi.²⁷ Dâhil edilen çalışmaların sonucunda alınan sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri yapılan istatistikte temel alınmıştır.

Tüm çalışmaların metodolojik kalitesi aşağıdaki kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir: 1) Randomizasyon 2)Çift körleme 3)Randomizasyon ile grupların ayrılması 4)Gruplara ayrılmada gizliliğin sağlanması 5)Rastgele sayıların üretilmesi. Çalışma tasarımında ele alınan her alan için bir puan verildi ve toplam Jadad skoru en az 0 ila en fazla 5 puan arasında değişiyordu.²⁸ Değerlendirilen çalışmalarda ≥ 4 puan alınan çalışmalar yüksek kaliteli, <4 puan alanlar ise düşük kaliteli çalışma olarak değerlendirildi. Meta-analize dâhil edilen 8

çalışma da ≥ 4 puan olarak yüksek kalite olarak değerlendirildi.

Etki boyutunun meta-analizdeki çalışmalardan önemli ölçüde farklı olup olmadığını belirlemek için bir heterojenite testi kullanıldı. Heterojenliğin varlığını test etmek için Cochran'ın Q test istatistiği ve I2 test istatistiği kullanılmıştır. Test sonuçlarının heterojenliğine göre random effects meta-analiz modeli kullanıldı. Meta analizde nar ile plasebo/kontrol grupları arasındaki ortak etkiyi göstermek için Hedge's g test istatistiği kullanıldı.

Tablo 1. Meta Analize Dahil Edilen Çalışmaların Genel Özellikleri

Çalışma	Örneklem Sayısı		Çalışma Tasarımı	Uygulanan Yöntem	
	Çalışma Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
Summer et al, 2005 ²⁹	26	19	Çift kör randomize kontrollü çalışma	3 ay boyunca günlük 240 ml nar suyu	3 ay boyunca günlük 240 ml benzer renk ve enerji içerikli plasebo su
Asgary et al, 2014 ³⁵	11	10	Tek kör randomize kontrollü çalışma	2 hafta boyunca günlük 150 ml Nar suyu	2 hafta boyunca günlük 150 ml plasebo su
Moazzen and Alizadeh, 2017 ³⁰	15	15	Çift kör randomize kontrollü çalışma	Bir hafta boyunca günlük 500 ml nar suyu	Aynı miktar ve aynı süre için plasebo su
Lynn et al, 2012 ³²	24	24	Randomize plasebo kontrollü paralel çalışma	Dört hafta boyunca günlük 330 ml nar suyu	Dört hafta boyunca günlük 330 ml limonata
Shema-Didi et al, 2014 ³⁴	44	21	Çif kör randomize plasebo kontrollü çalışma	Bir yıl boyunca haftada 3 kere 100cc nar suyu	Bir yıl boyunca haftada 3 kere 100cc plasebo meyve suyu
Kojadinovic et al, 2017 ³¹	12	11	Randomize kontrollü çalışma	6 hafta boyunca günde 300 mL nar suyu	Aynı süre için bir bardak su
Razani et al, 2017-a ²⁷	25	25	Randomize kontrollü çalışma	Miyokard infarktüsü geçiren hastalara 5 gün boyunca günlük 220 ml nar suyu	Miyokard infarktüsü geçiren hastalara 5 gün boyunca günlük bir bardak su
Razani et al, 2017-b ²⁷	25	25	Randomize kontrollü çalışma	Anstabil anjinası olan hastalara 5 gün boyunca günlük 220 ml nar suyu	Anstabil anjinası olan hastalara 5 gün boyunca günlük bir bardak su
Tsang et al, 2012 ³³	14	14	Randomize plasebo kontrollü çalışma	4 hafta günlük 500 ml nar suyu	4 hafta günlük 500 ml plasebo içeceği

BULGULAR VE TARTIŞMA

Meta-analize dâhil edilen çalışmaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Narın diyastolik kan basıncını düşürme etkisini değerlendirmek için çalışma ve

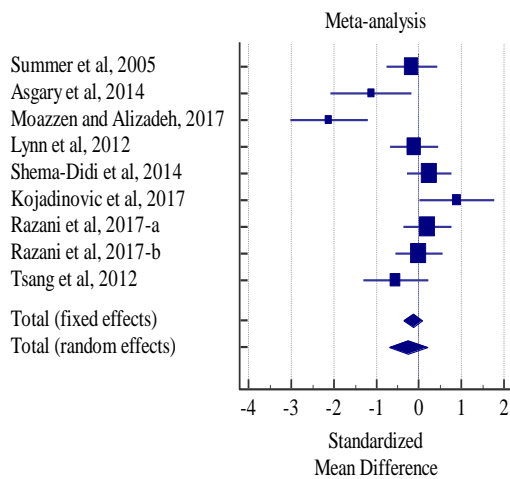
kontrol grubunun standartlaştırılmış ortalama fark değeri hesaplandığında; bu değer -0,255 (95% CI: 56,31-87,96) olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Diyastolik ve Sistolik Kan Basıncının Düşürülmesinde Çalışma ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışma	Çalışma grubu (n)	Kontrol grubu (n)	Toplam (n)	SMD	%95 CI
Diastolik kan basıncı					
Summer et al, 2005	26	19	45	-0,170	0,297
Asgary et al, 2014	11	10	21	-1,122	0,454
Moazzen and Alizadeh, 2017	15	15	30	-2,110	0,448
Lynn et al, 2012	24	24	48	-0,109	0,284
Shema-Didi et al, 2014	44	21	65	0,238	0,263
Kojadinovic et al, 2017	12	11	23	0,887	0,423
Razani et al, 2017-a	25	25	50	0,196	0,279
Razani et al, 2017-b	25	25	50	0,000	0,278
Tsang et al, 2012	14	14	28	-0,540	0,374
Total (random effects)	196	164	360	-0,255	0,230
Test for heterogeneity: $Q=34,8750$; $df=8$; $p<0,0001$; $I^2=\%77,06$ (%95 CI for I^2 : 56,31 - 87,96)					
Sistolik kan basıncı					
Summer et al, 2005	26	19	45	0,198	0,297
Asgary et al, 2014	11	10	21	-0,227	0,421
Moazzen and Alizadeh, 2017	15	15	30	-1,842	0,428
Lynn et al, 2012	24	24	48	0,0137	0,284
Shema-Didi et al, 2014	44	21	65	0,00420	0,262
Kojadinovic et al, 2017	12	11	23	0,173	0,403
Razani et al, 2017-a	25	25	50	0,0755	0,278
Razani et al, 2017-b	25	25	50	0,0650	0,278
Tsang et al, 2012	14	14	28	-0,394	0,371
Total (random effects)	196	164	360	-0,160	0,171
Test for heterogeneity: $Q=19,8573$; $df=8$; $p=0,0109$; $I^2=\%59,71$ (%95 CI for I^2 : 16,10 - 80,65)					

SMD: Standardized Mean Difference

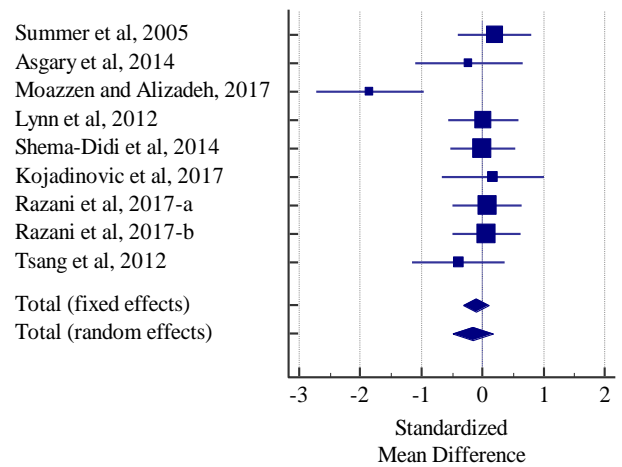
Narın diyastolik kan basıncını düşürme üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Narın Diyastolik Kan Basıncı Üzerine Etkisi

Narın sistolik kan basıncını düşürme etkisini değerlendirmek için çalışma ve kontrol grubunun standartlaştırılmış

ortalama fark değeri hesaplandığında; bu değer -0,160 (95% CI: 16,10-80,65) olduğu görüldü (Tablo 2). Narın sistolik kan basıncını düşürme üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu belirlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Narın Sistolik Kan Basıncı Üzerine Etkisi

Meta-analize dâhil edilen randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde bir randomize kontrollü çift kör çalışmada miyokardiyal iskemisi olan 45 hastada çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubu (n=26) 3 ay boyunca günlük 240 ml nar suyu kullanmış, kontrol grubu (n=19) ise 3 ay boyunca günlük 240 ml benzer renk ve enerji içeriğine sahip içecek kullanmıştır. Çalışma sonucunda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri incelendiğinde anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir.²⁹ Yapılan diğer bir çalışmada unstabil anjina pektoris olan 50 hasta rastgele randomizasyonla çalışma (n=25) ve kontrol (n=25) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Aynı anda miyokard infarktüsü tanısı konan 50 hasta rastgele randomizasyonla çalışma (n=25) ve kontrol (n=25) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki hasta grubunda da 5 günlük hastanede yatış süresince medikal tedaviye ek olarak deney grubu günlük 220 ml nar suyu kullanmıştır. Kontrol grupları ise 5 günlük hastanede yatış süresince medikal tedaviye ek olarak günlük bir bardak su tüketmiştir. Yatış süresi boyunca kan basıncı, kalp atım hızı, anjinin yoğunluğu, oluşumu ve süresi düzenli olarak değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda her iki hasta grubunda da kan basıncında anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür.²⁷

Metabolik sendromlu hastalar ile yapılan bir çalışmada çalışma grubu bir haftalık süre için günlük 500 ml nar suyu kullanırken, kontrol grubu da aynı süre ve miktarda plasebo su kullanmıştır. Çalışmanın sonucunda sistolik ve diyastolik kan basınçları incelendiğinde nar suyunun kan basıncını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü belirtilmiştir.³⁰ Benzer şekilde metabolik sendromlu hastalar ile yapılan diğer bir çalışmada; 40 ile 60 yaşları arasında 23 kadın rastgele iki gruba ayrılmıştır. Altı hafta boyunca deney grubu günde 300 ml nar suyu tüketirken, kontrol grubu aynı sürede bir bardak su tüketmiştir. Çalışmanın sonucunda ise kan basıncı değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür.³¹

51 sağlıklı yetişkin ile yürütülen bir randomize plasebo kontrollü bir çalışmada çalışma grubu 4 hafta boyunca günlük 330 ml nar suyu tüketirken, kontrol grubu plasebo meyve suyu (limonata) tüketmiştir. Bu çalışmanın sonucunda sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür.³² Yüksek kardiyovasküler hastalık riskinde nar tüketiminin glukokortikoid düzeyleri, kan basıncı ve insülin direnci üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir diğer randomize plasebo kontrollü çalışmada ise çalışmaya katılanlar rastgele randomizasyon yöntemiyle çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Deney grubu 4 hafta boyunca günlük 500 ml nar suyu tüketirken, aynı sürede kontrol grubu 500ml benzer miktarda enerji içeren plasebo içecek tüketmiştir. Çalışmanın sonucunda nar suyunun kan basıncı seviyelerinin anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür.³³

Hemodiyaliz hastalarında bir yıl süresince kardiyovasküler risk faktörleri olan bireylerde narın hipertansiyon ve lipit profilini nasıl etkilediğini belirlemek için yapılan çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada çalışma grubu bir yıl boyunca haftada 3 kez 100cc nar suyu kullanmıştır. Kontrol grubu ise aynı sürede haftada 3 kez plasebo meyve suyu kullanmıştır. Bir yılın sonunda nar kullanan grupta kontrol grubuna kıyasla sistolik kan basıncında, nabız basıncında ve trigliseritlerde anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür.³⁴

Yirmi bir hipertansif hasta ile yürütülen bir başka çalışmada çalışma grubu (n=11) 2 hafta boyunca öğle ve akşam yemeği arasında günde bir kez 150ml nar suyu kullanırken, kontrol grubu (n=10) aynı sürede aynı miktarda su tüketmiştir. İki haftanın sonunda nar tüketiminin sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir düşüş sağladığı görülmüştür.³⁵

Bias riskini en aza indirmek için meta-analize sadece randomize kontrollü çalışmaların dâhil edildiği, toplam 360 hastanın (çalışma grubu=196, Kontrol=164)

değerlendirildiği bu meta-analizin sonucunda narın sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmede etkili bir yaklaşım olduğu bulunmuştur. Özel hasta grupları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların

sayısının artırılması ve gelecekte özel hasta gruplarıyla narın kan basıncını düşürme üzerine etkisini belirlemek için meta-analiz çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu meta-analizin çalışmasının sonucunda narın sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmede etkili olduğu bulunmuştur. Meta-analize dahil edilen çalışmalar incelendiğinde bu etkinin sağlanabilmesi için 2 hafta boyunca en az günlük 150 mL nar suyu tüketilmesi önerilmektedir. Özel hasta

gruplarında narın kan basıncını üzerine etkisini belirlemek için daha fazla randomize kontrollü çalışmanın yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kearney, P.M., Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. (2005). Global Burden Of Hypertension: Analysis Of Worldwide Data. *Lancet*, 365 (9455), 217-23.
2. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. (2006). Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health*, 27, 465-90.
3. JNC-7 Guidelines. (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hyper*, 42, 1206.
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. (2006). Blood pressure and the global burden of disease: part II. Estimates of attributable burden. *J. Hypertens*, 24, 423-430.
5. DeSimone ME, Crowe A. (2009). Nonpharmacological approaches in the management of hypertension. *J Amer Acad N Pract*, 21, 189-96.
6. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. (2014). Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 349, g4490
7. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. (2013). Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*, 5 (9), 3646-3683.
8. Grassi D, Desideri G, Ferri C. (2010). Flavonoids: antioxidants against atherosclerosis. *Nutrients*, 2 (8), 889-902.
9. Gil MI, Toma's-Barbera'n FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. (2000). Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem*, 48, 4581-4589.
10. Basu A and Penugonda K. (2009). Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutrition Reviews*, 67 (1), 49-56.
11. Shema-Didi L, Sela S, Ore L, Shapiro G, Geron R, Moshe G, et al. (2012). One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: A randomized placebo-controlled trial. *Free Radic Biol Med*, 53, 297-304
12. Yoon J-H, Baek SJ. (2005). Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties. *Yonsei Medical Journal*, 46 (5), 585-596.
13. Johanningsmeier SD, Harris GK. (2011). Pomegranate as a functional food and nutraceutical source. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2, 181-201.
14. Ismail T, Sestili P, Akhtar S. (2012). Pomegranate peel and fruit extracts: a review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *J Ethnopharmacol*, 143, 397-405.
15. Trottier G, Bostrom PJ, Lawrentschuk N, Fleshner NE. (2010). Nutraceuticals and prostate cancer prevention: a current review. *Nat Rev Urol*, 7, 21-30.
16. Esmaillzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. (2004). Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J Med Food*, 7 (3), 305-308.
17. Tzulkar R, Glazer I, Bar-Ilan I, Holland D, Aviram M, Amir R. (2007). Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *J Agric Food Chem*, 55, 9559-9570.
18. Rock W, Rosenblat M, Miller-Lotan R, Levy AP, Elias M, Aviram M. (2008). Consumption of wonderful variety pomegranate juice and extract by diabetic patients increases paraoxonase 1 association with high-density lipoprotein and stimulates its catalytic activities. *J Agric Food Chem*, 56, 8704-8713.
19. Jurenka JS. (2008). Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum L.*): a review. *Altern Med Rev*, 13, 128-44.
20. Medjakovic S, Jungbauer A. (2013). Pomegranate: a fruit that ameliorates metabolic syndrome. *Food Funct*, 4, 19-39.
21. Kelishadi R, Gidding SS, Hashemi M, Hashemipour M, Zakerameli A, Poursafa P. (2011). Acute and long-term effects of grape and pomegranate juice consumption on endothelial dysfunction in pediatric metabolic syndrome. *J Res Med Sci*, 16 (3), 245-53.
22. Rosenblat M, Volkova N, Aviram M. (2010). Pomegranate juice (PJ) consumption antioxidative properties on mouse macrophages, but not PJ beneficial effects on macrophage cholesterol and triglyceride metabolism, are mediated via PJ-induced stimulation of macrophage PON2. *Atherosclerosis*, 212 (1), 86-92.

23. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. (2004). Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotidintima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr*, 23, 423–33.
24. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. (2006). Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis*, 187, 363–371.
25. Parsaeyan N, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. (2012). Effect of pomegranate juice on paraoxonase enzyme activity in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*, 11 (1), 11.
26. Aviram M, Dornfeld L. (2001). Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*, 158, 195–198.
27. Razani Z, Dastani M, Kazerani HR. (2017). Cardioprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum*) Juice in Patients with Ischemic Heart Disease. *Phytother Res*, 31, 1731–1738.
28. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, et al. (1998). Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses. *Lancet*, 352, 609–613.
29. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, et al. (2005). Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 96, 810–814.
30. Moazzen H & Alizadeh M. (2017). Effects of Pomegranate Juice on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome: a Double-Blinded, Randomized Crossover Controlled Trial. *Plant Foods Hum Nutr*, 72, 126–133.
31. Kojadinovic M, Arsic AC, Debeljak-Martacic JD, Konic-Ristic AI, Nevena Dj, Kardum, Popovic TB, Glibetic MD. (2017). Consumption of pomegranate juice decreases blood lipid peroxidation and levels of arachidonic acid in women with metabolic syndrome. *J Sci Food Agric*, 97, 1798–1804.
32. Lynn A, Hamadeh H, Leung WC, Russell JM, Barker ME. (2012). Effects of Pomegranate Juice Supplementation on Pulse Wave Velocity and Blood Pressure in Healthy Young and Middle-aged Men and Women. *Plant Foods Hum Nutr*, 67, 309-314.
33. Tsang C, Smail NF, Almoosawi S, Davidson I, Al-Dujaili E. (2012). Intake of polyphenol-rich pomegranate pure juice influences urinary glucocorticoids, blood pressure and homeostasis model assessment of insulin resistance in human volunteers. *Journal of Nutritional Science*, 1 (9), 1-9.
34. Shema-Didi L, Kristal B, Sela S, Geron R, Ore L. (2014). Does Pomegranate intake attenuate cardiovascular risk factors in hemodialysis patients? *Nutrition Journal*, 13, 18
35. Asgary S, Sahebkar A, Afshani M.R, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. (2014). Clinical Evaluation of Blood Pressure Lowering, Endothelial Function Improving, Hypolipidemic and Anti-Inflammatory Effects of Pomegranate Juice in Hypertensive Subjects. *Phytother Res*, 28, 193–199.Ör: Baybek, H, Çatalkaya, D, Kıvrak, A, Tozak Yıldız, H . (2017). “Hemşirelik Öğrencilerinin Nanoteknoloji Tutumlarının Belirlenmesi.” *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6 (4), 1-11.