

ARTICLE TYPE: REVIEW

Pistacia Vera L.'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Antioksidan ÖzelliğiAntioxidant Properties of *Pistacia Vera L.* on Cardiovascular DiseasesEzhar Ersöz^{1*}¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye, ezharkorkmaz@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7531-4958

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar hayatımızı tehdit eden hastalıklar arasında önemli bir yere sahiptir. Konjenital, koroner, vasküler, serebrovasküler, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler kökenli hastalıklar vardır. Stres bu hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir. Bunun temel nedeni serbest radikallerdir. Serbest radikaller özellikle biyoloji ve tıp alanlarında oldukça önemli bir yere sahiptir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile toksik maddelerin eliminasyonu arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Reaktif Oksijen Türleri hücrel makromoleküllere zarar vererek lipid peroksidasyonuna, nükleik asit ve protein değişikliklerine neden olur. Yıllarca süren araştırmalar sonucunda oksidatif stres ile oksidan ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki karmaşık etkileşim ortaya çıkarılmıştır. Birçok bozukluk ve hastalıkla önemli bir patofizyolojik bağlantı kurulmuştur. Antioksidanlar serbest radikal kaynaklı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanıldığından, yeni doğal antioksidan kaynakları önemlidir. Doğal *Pistacia vera L.* (PvL), antioksidan potansiyeli yüksek besinler arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek fenolik bileşenler içeren *Pistacia vera L.*'nin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu derlemede serbest radikaller, antioksidan kaynakları, *Pistacia vera L.* ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler Hastalıklar, Serbest Radikaller, Antioksidan, *Pistacia vera L.*

ABSTRACT

Cardiovascular Diseases have an important place among the diseases that threaten our lives. There are diseases of cardiovascular origin such as congenital, coronary, vascular, cerebrovascular, heart failure and hypertension. Stress is one of the leading causes of these diseases. The main reason for this is free radicals. Free radicals have a very important place, especially in the fields of biology and medicine. Oxidative stress occurs as a result of the imbalance between the formation of reactive oxygen species and the elimination of toxic substances. reactive oxygen species damage cellular macromolecules, causing lipid peroxidation, nucleic acid and protein changes. As a result of years of research, the complex interaction between oxidative stress and oxidant and antioxidant defense systems has been revealed. An important pathophysiological link has been established with many disorders and diseases. Since antioxidants are widely used in the treatment of free radical-induced diseases, new natural sources of antioxidants are important. Natural *Pistacia vera L.* (PvL) is among the foods with high antioxidant potential. In recent studies, it has been determined that *Pistacia vera L.*, which contains high phenolic components, has strong antioxidant properties. This review aims to provide information about free radicals, antioxidants sources, *Pistacia vera L.* and its effects on cardiovascular diseases.

Key Words: Cardiovascular Diseases, Free Radicals, Antioxidant, *Pistacia vera L.*

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ezhar Ersöz, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi

Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, ezharkorkmaz@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7531-4958

Bu makaleye atıf yapmak için / Cite this article: Ersöz E. *Pistacia Vera L.*'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Antioksidan Özelliği. Mehes Journal 2023, 1(1):11-21

GİRİŞ

Günümüzde oksidatif stres, bilimsel araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Serbest radikaller (pro-oksidan) ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu karbonhidratlar, proteinler, lipitler, nişastalar ve nükleik asitlerde oksidatif hasar meydana gelir (1).

Birçok çalışma oksidatif stresin çeşitli hastalıkların gelişiminde ve patolojisinde çok etkin bir role sahip olduğunu göstermiştir (2). 1969 yılında canlı organizmalarda koruyucu sistemlerin var olduğunu gösteren süperoksit dismutaz (SOD) enzimi bulunmuştur. Bu bulgular daha sonra diğer antioksidan enzimlerin ve antioksidan protein metabolitlerinin keşfedilmesiyle desteklenmiştir.

Serbest Radikaller ve Mekanizması

Oksijen aerobik organizmaların hayatta kalması için gerekli bir unsurdur. Oksijen kullanımı karbonhidratların, proteinlerin ve lipitlerin metabolik faaliyetlerinin insanlar ve hayvanlar için enerji üretmesini sağlamıştır. Serbest radikaller hücrenin normal metabolik ürünleridir. Hücrelerin oksijen kullanımında redoks süreci normalde reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen reaktif türleri (RNS) olarak iki şekilde serbest radikal üretir (3). Serbest radikaller bağımsız (serbest) moleküler parçalar olarak tanımlanabilir. Dış atomik veya moleküler yörüngede (radikal) bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektrona sahiptirler.

Birçok abiyotik stres ROS artışına sebep olur. Zararlı etkileri yüzünden yaşlanma kardiyovasküler hastalıklar (KVH), karaciğer hastalığı, kanser ve nörodejeneratif hastalıklara neden olur (4).

ROS ve RNS radikal veya radikal olmayan bileşikler olarak sınıflandırılabilir. ROS, oksijenin kısmi indirgenmesinin ürünleri olan Fenton/Haber-Weiss yolunun üç kimyasal türünü (süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (HO^{\cdot})) içerir (5).

Endojen olarak üretilen ROS' a ek olarak dış faktörler de ekzojen ROS üretimini düzenleyebilir. Ekzojen ROS kaynaklarına örnek olarak sigara, kirleticiler, ultraviyole (UV) radyasyon, ksenobiyotikler ve alkol verilebilir (6). Ekzojen maddeler, endojen maddeler veya enzimlerle etkileşim sonucunda ROS üretimini artırır. Oksidatif stresin neden olduğu birçok hastalığı tedavi ettiği kabul edilen bazı antioksidan ilaçlar vardır (7).

Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar, ROS' un olumsuz etkilerini önleyerek vücudu oksidatif strese bağlı hastalıklardan koruma görevini üstlenmişlerdir (8).

Doğada hem doğal hem de yapay çok miktarda antioksidan bulunmuştur. Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olarak iki gruba ayrılır. Endojen antioksidanlar enzimatik veya enzimatik olmayan olarak kategorize edilir (9). Endojen grubun enzimatik antioksidanları glutatyon peroksidaz (GPX), SOD ve katalazdan (CAT) oluşurken, enzimatik olmayan antioksidanlar ise ürik asit, alfa lipoik asit (ALA), bilirubin, glutatyon (GSH) ve melatonindir. Ekzojen antioksidanlar ise karotenoidler, A, C ve E vitamini doğal flavonoidler veya diğer farklı bileşiklerdir (10).

Doğal antioksidanlar ROS' a karşı savunmayı artırır ve onları nötralize ederek optimum dengeyi yeniden sağlar (11).

Son yirmi yılda serbest radikallerin sebep olduğu peroksidasyon ve deoksiriboz nükleik asit (DNA) hasarının kanser, ateroskleroz, yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar ve kronik kalp hastalıkları ile ilişkili olduğunun kabul edilmesinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu sebeple antioksidan kullanımının oksidatif hasarı engellemesi ve bu hastalıkların risk oranını azaltması için önemli bir terapötik strateji özelliği taşımaktadır (12).

Pistacia vera L.

Pistacia vera L. (PvL), Anacardiaceae familyasından Orta ve Güneybatı Asya kökenli, kurak bölgelerde yetişen ve yaygın olarak tüketilen bir fıstık türüdür. Sağlık açısından faydaları ve besin özellikleri son yıllarda yapılan çalışmalarla kabul edilmiştir (13).

Diğer kuruyemişlerle karşılaştırıldığında *PvL* düşük yağ içeriğine (esas olarak tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinden) ve yüksek enerji seviyelerine sahiptir. Bununla birlikte lif, potasyum, fitosterol, γ - tokoferol, K vitamini, lutein ve karotenoidler gibi mikro besin maddelerini daha yüksek seviyelerde içerir (14).

Bazı araştırmalar kuruyemiş alımının insanlarda kolesterol, kan basıncı ve KVH insidansını azalttığını göstererek *PvL*' nin olumlu etkilerini kanıtlamıştır (15).

Bazı araştırmacılar ROS' un zararlı etkilerini ortadan kaldıran antioksidan aktiviteye ve özellikle pro-oksidanlar olmak üzere biyoaktif bileşiklerin oluşumunu engelleme yeteneğine

sahip olan polifenollerin *PvL*'deki çözümüne öncelik vermişlerdir. Ayrıca anti-inflamatuar, anti-diyabetik ve kardiyoprotektif gibi olumlu etkileri de vardır (16).

Pistacia vera L.'nin Besin Bileşenleri

Karbonhidratlar

PvL'nin total karbonhidrat miktarı yaklaşık 29 gr/100 gr ile orta seviyededir. Bunun 2,17 gr'ı doğal olarak oluşan şekerler, 0,47 gr nişasta ve 2,9 gr liftir. Ayrıca uzun süreli tokluk hissi yaratarak hiperglisemik gelgitleri azaltmaya yardımcı olan düşük bir glisemik indekse sahiptir (17).

Protein

PvL, toplam ağırlığın yaklaşık %20'sini oluşturan iyi bir protein kaynağıdır ve tüm temel aminoasitleri (aa) gerekli oranda içerir, lizinin ilk büyük sınırlayıcı aa'nın yerini alır. Aynı zamanda nitrik okside (NO) yol açan iyi bir arginin (9,15 gr/100 gr) kaynağıdır. NO, KVVH riskleri için çok önemli olan çoklu biyoaktivitelere (vazodilatasyon, antioksidan ve antiplatelet) sahiptir (18).

Yağ

PvL, 45,4 gr/100 gr ile diğer sert kabuklu yemilere kıyasla nispeten düşük yağ oranına sahiptir. Aksine, doymuş yağ içeriği (5,6 gr) çok düşüktür. KVVH'lere karşı koruyucu olan oleik ve linoleik asitler, toplam yağın %70'inden fazlasını oluşturur (19).

Mineraller ve Vitaminler

PvL, yüksek oranda mineral (potasyum, fosfor, magnezyum, kalsiyum) ve A, C, E (bilhassa γ - tokoferol) ve B vitaminleri (B dışında) gibi vitaminler içerir. Potasyum seviyesi çok yüksek bir besindir. Öte yandan KVVH ve bazı kanser türlerinin önlenmesinde rol oynar. Ayrıca antioksidan faydaları bilinen mineraller olan çinko ve selenyum içerir (20).

Fenolik Bileşikler

PvL antosiyaninler, flavonoidler, proantosiyanidinler, stilbenler gibi fenolik bileşikler açısından zengindir ve bu bileşikleri kabuğunda içeren tek kuruyemiştir (21).

Karotenoidler ve Fitosteroller

Karotenoidler antioksidan özelliklere sahiptir. KVH ve bazı kanser türlerinin riskinin azaltılmasıyla ilgili bazı etkileri bilinmektedir. *PvL*'nin birincil karotenoidi olan luteinin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu azalttığı ve antioksidan özelliklere sahip olduğu bilinen yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) içerdiği bilinmektedir (22).

***Pistacia vera L.*'nin Oksidatif Strese Etkileri**

ROS' u nötralize eden ve endojen antioksidanlar da dahil olmak üzere, temizleyici olarak hareket eden polifenoller, fitosteroller ve diğer ekzojen antioksidanları da içerir. Kabuklu ve kabuksuz *PvL*'nin polifenol bakımından zengin ekstraktlarının antioksidan aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir (23).

TARTIŞMA

KVH, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalar oksidatif stresin kalp yetmezliği, aritmiler, ateroskleroz ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi çeşitli kardiyak hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol aldığını göstermektedir (24). Deneysel ve klinik araştırmalar, oksidatif stres ve ROS' un atriyal fibrilasyon patogenezinde ve kalbin elektriksel ritminde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Bazı çalışmalar ROS çeşitlerinin ilk aşamalarına, bunların vasküler kısmında oluşturduğu hasarın rolüne ve hipertansiyonu engelleyebileceği yönünde bazı iyileşme fikirlerine yoğunlaşmışlardır (25). KVH'lerden olan hipertansiyon $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 anyonlarının meydana gelmesine neden olarak NO biyoyararlanımının etkisini azaltır. ROS tekrar modülatör fonksiyona sahiptir ve oksidatif hasar yoluyla vasküler disfonksiyona neden olur. Vitaminler ve polifenoller gibi antioksidanlar hayvanlarda vasküler hasarın ana kalkanıdır.

Oksidatif stres, çeşitli KVH sendromlarının ana nedenlerinden biri olmasına rağmen, son yıllara kadar, antioksidan tedavinin klinik koşullarda kullanımı sınırlı olmuştur. Çeşitli hayvan deneylerinde antioksidanların oksidatif stres baskılanmasının yararları tanımlanmış olsa da, insan klinik çalışmalarında yararlı sonuçları belirsizdir. Bunun nedenlerinden biri, ROS' un spesifik olmayan bir şekilde baskılanmasının bir sonucu olabilir. Bu da önemli ROS aracılı hücrel sinyalleşmeyi bozabileceğinden etkili olmayan veya istenmeyen bir durum olabilir. Bu nedenle, hedefe yönelik nanopartiküllerin kullanımı, ROS' un aşırı üretildiği bölgede hedefe

yönelik baskılama, daha güçlü bir antioksidan tedavi sunabilir. Diğer yandan antioksidanların kullanımı için uygun zamanı seçmek, hastalığın dinamik karakteri açısından önemlidir. Uygun zaman diliminde antioksidatif ilaçların uygulanması oldukça önemlidir. Bundan dolayı; oksidatif stres, hastalıkların farklı aşamalarında farklı görevlere sahip olabilir (26).

Araştırma konusu olarak, yeni antioksidanlar ve antioksidan ilaçlar özellikle ROS aşırı üretim alanına ulaştırmak için yeni stratejiler bulmaya devam etmektedir (27).

Küçük molekül Astaksantin ve Omega-3' ün KVVH' lerde etkin bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bir dizi klinik çalışmanın sonuçları olumlu olsa da, bazıları tartışmalıdır. SOD gibi ROS temizleme enzimlerinin disfonksiyonu, yüksek bazal oksidatif stres düzeylerine sebep olur (28).

Leopold, LDL' nin ateroskleroza sebep olan serbest radikallerin tarafından oksidasyonundan kaynaklanan endotel fonksiyon bozukluğu ve trombüs oluşumu ile sonuçlanan koroner arter hastalığına yoğunlaştı (29).

Lipoik asit (LA), oksidatif strese karşı üstünlüğü olan doğal bir antioksidandır. Yapılan çalışmalar LA' nın, oksidatif stresin olumsuz etkilerini azaltarak KVVH' lere karşı koruyucu etkisini ortaya koymuştur. Bu hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde antioksidan desteklerinin kullanımına özgü çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Antioksidan enzimler arasında SOD, CAT, GPX, peroksiredoksin (PRX) ve tioredoksin (Trx) bulunur. ROS' u parçalamada ve oksidatif strese karşı savunmada etkili bir yere sahiptirler (30).

Moser ve arkadaşları, kalp krizi riskini azaltmak için C vitaminin etkili olduğunu belirtmişlerdir (31). Bazı çalışmalar, C vitamini noksanlığı ile KVVH sendromlarının ölüm riski arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. C vitamini kullanımı arteriyel sertlik, lipit profilleri, endotel fonksiyonunda kusursuzluk ve LDL-protein oksidasyonunun engellenmesi ile ilişkili olup aterosklerozun önlenmesiyle sonuçlanmıştır. C vitamini ve KVVH' leri arasındaki ilişkiyi kabul etmedeki yaşamsal kontrol, insanlarda mekanik çalışmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır.

Petyaev çalışmasında domates ağırlıklı Akdeniz diyeti ile ortaya çıkan likopen alımı ve KVVH oluşumu arasındaki ilişkiye değinmişlerdir (32). Likopen HDL' yi düzenler, oksidatif stresi ve kolesterol düzeyini azaltır. Likopenin KVVH' leri önleme yeteneği, kolesterol ve NO seviyelerini azaltarak çeşitli epidemiyolojik ve deneysel araştırmalar yaparak teyit edilmiştir.

Tayebati ve arkadaşları, vasküler hasar için sinyaller gönderen endotel hücrelerine yoğunlaşmışlardır (33). Bu çalışma da, spontan hipertansif ratlarda ALA ve izomerlerinin böbrek ve kalp hasarına karşı yeni bir bakış açısı oluşturduğu görülmüştür.

Trujilo ve arkadaşları tarafından, Kurkumin/kurkuminoitlerin (fenolik bileşik) antioksidan ve nefro-koruyucu aktivite olarak kronik böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati, iskemi-reperfüzyon, klorokin, gentamisin, adriamisin, sisplatin, demir nitritotriasetat, sodyum florür kanalıyla beslenen nefrotoksisite vasıtasıyla terapötik etkinliği analizi yapılmıştır (34). Yapılan bu çalışmada, kurkuminin nefroprotektif faydasının vücut işlevlerinin himayesi ve mitokondriyal redoks stabilitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

PvL' nin KVH, aterogenez ve kanser gibi kronik hastalıklarda LDL' ye karşı koruyucu olduğu öne sürülmektedir (35). *PvL'* de bulunan ana besinler; doymamış yağlar, proteinler (esansiyel a.a.), diyet lifi, mineraller, fitosteroller, ksantofil, karotenoidler (lutein ve antosiyanin) ve fenolik asitlerdir (36). *PvL* antioksidan içeriği sebebiyle inflamatuvar, diyabetik, hiperlipidaemik, hipertansif, obezite ve kansere karşı faydaları oldukça fazladır (37).

PvL' nin diğer kuruyemişler ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda antioksidan ve anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı, kronik hastalıklar için temel risk faktörü olarak kabul edilen metabolik bozuklukları engellenmek için düzenli *PvL* tüketimi önerilmektedir (38).

PvL tüketiminin düşük obezite riski ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bu büyük olasılıkla tokluk hissini sağlayarak sağlıksız gıdaların tüketimini azaltmasından kaynaklanmaktadır (39).

Çalışmalar, belirli bir *PvL* tüketiminin, oksidatif stres ve inflamasyonu düşürerek KVH riskini azaltabileceğini, böylece endotel işlevini ve glisemik kontrolü tedavi edebildiğini ortaya çıkarmıştır (40).

SONUÇ

Sonuç olarak, *PvL'* nin kardiyoprotektif etkileri geçmişten günümüze klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmiş ve muhtemel etki mekanizmaları tavsiye edilmiştir. Bu makale, KVH' yi tedavi eden farklı antioksidan tedavileri tartışan oksidatif stres ve KVH arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. Ek olarak, antioksidan özelliği kanıtlanmış olan *PvL'* nin gelecekteki tedavi alanlarında KVH' yi iyileştirdiğini daha net anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu derleme oksidatif stres, bunun doğal ve yapay antioksidanlar yoluyla önlenmesi ve *PvL'* nin KVH üzerindeki etkisi için aydınlatıcı bilgiler vermeyi amaçlamaktadır.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay

Çalışmamız derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar (lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Ezhar ERSÖZ: Makale hipotez, Literatür tarama, Yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok

KAYNAKLAR

1. Azab AE, Albasha MO, Elsayed ASI. Prevention of nephropathy by some natural sources of antioxidants. Yangtze Medicine. 2017;1:235- 66.
2. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. Nat. Priest Urol. 2017;14(8):470-85.
3. Pham-Huy Li, Hua He, Pham-Huy C. Free radicals and antioxidants in disease and health. Int J Biomed Sci. 2008;4(2):89–96.
4. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. Exp Neurobiol. 2015; 24(4):325-40.
5. Glasauer A, Chandel NS. ROS. Curr Biol. 2013;23(3):R100–2.
6. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: The role of antioxidative nutraceuticals. Cancer Lett. 2017;387:95-105.
7. Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M, Saso L. Antioxidant therapy: current status and future prospects. Curr. Med. Chemistry. 2011;18 (25):3871-88.
8. Al-Mamary M, Al-Meerri A, Al-Habori M. Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. Nutr Res. 2002;22:1041–47.
9. Aguilar TAF, Navarro BCH, Pérez JAM. Endogenous antioxidants: review of their role in oxidative stress. Master Regulator of Oxidative Stress-Transcription Factor Nrf2, InTech. 2016; London, IntechOpen. 4-19.
10. Bouayed J, Hoffmann L, Bohn T. Exogenous antioxidants - double-edged swords in the cellular redox state: beneficial effects to health at physiological doses, harmful effects at high doses. Oxide. Med. Cell. Longev. 2010; 3:228 – 237.
11. Azab AE, Albasha MO. Hepatoprotective effect of some medicinal plants and herbs against hepatic disorders induced by hepatotoxic agents. J Biotechnol Bioeng. 2018;2(1):8–23.

12. Dai F, Miao Q, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Protective effect of flavonols and their glycosides against free radical-induced oxidative hemolysis of red blood cells. *Life Sci.* 2006; 78(21):2488–93.
13. Grace MH, Esposito D, Timmers MA, Xiong J, Yousef G, Komarnytsky S, et.al. Chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory properties of pistachio hull extracts. *Food Chem.* 2016;210: 85–95.
14. Fogacci F, Cicero AFG, Derosa G, Manfredi Rizzo M, Maddalena Veronesi M, Borghi C. Effect of pistachio on brachial artery diameter and flow-mediated dilatation: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled-feeding clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(2):328-35.
15. Mohammadifard N, Salehi-Abargouei A, Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Humphries K, Sarrafzadegan N. The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(5):966–82.
16. Kay CD, Gebauer SK, West SG, Kris-Etherton PM. Pistachios increase serum antioxidants and lower serum oxidized-LDL in hypercholesterolemic adults. *J. Nutr.* 2010;140, 1093–1098.
17. Kendall CW, West SG, Augustin LS, Esfahani A, Vidgen E, Bashyam B, et. al. Acute effects of pistachio consumption on glucose and insulin, satiety hormones and endothelial function in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68(3):370–75.
18. Wells B, Mainous AG, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition.* 2005; 21(2):125–130.
19. Gillingham LG, Harris-Janz S, Jones PJH. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *Lipids.* 2011;46(3):209–28.
20. Hercberg S, Kesse-Guyot E, Druetne-Pecollo N, Touvier M, Favier A, Latino-Martel P, et.al. Incidence of cancers, ischemic cardiovascular diseases and mortality during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and minerals supplements: A postintervention follow-up in the SU.VI.MAX Study. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1875–81
21. Gentile C, Perrone A, Attanzio A, Tesoriere L, Livrea MA. Sicilian pistachio (*Pistacia vera L.*) nut inhibits expression and release of inflammatory mediators and reverts the increase of paracellular permeability in IL-1 α -exposed human intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr.* 2015;54(5):811–21.
22. Karppi J, Nurmi T, Kurl S, Rissanen TH, Nyyssönen K. Lycopene, lutein and β -carotene as determinants of LDL conjugated dienes in serum. *Atherosclerosis.* 2010; 209(2):565–572.
23. Martorana M, Arcoraci T, Rizza L, Cristani M, Bonina FP, Saija A, et.al. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effect of pistachio (*Pistacia vera L.*, variety Bronte) seed and skin extracts. *Fitoterapia.* 2013; 85:41–48
24. Peoples JN, Saraf, A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JW. Oxidative stress in mitochondrial dysfunction and heart disease. *Experience. Mol. Med.* 2019;51(12):1-13.
25. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertension. Pic.* 2011;34:431–40.
26. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et.al. A randomized factorial study of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: Results of the Antioxidant Cardiovascular Study in Women. *Arch. Stajyer. Med.* 2007;167:1610–18.
27. Ki KS, Song CG. Kang aims to target oxidative stress using nanoparticles as a therapeutic strategy in PM cardiovascular diseases. *Antioxidant. Redox Signaling.* 2019;30:733–46.

28. Biesalski HK, Grüne T, Tinz J, Zöllner I, Blumberg JB. Re-examination of the effect of antioxidant supplementation on mortality and health in randomized trials. *Nutrients*. 2010;2:929–949.
29. Leopold JA. Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy. *Coronary Artery Dis.* 2015;26(2):176-83.
30. Lei XG, Zhu J-H, Cheng W-H, Bao Y, Ho Y-S, Reddi AR, et.al. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Effects. *Physiolo. Rev.* 2016;96: 307–64.
31. Moser MA, Chun OK. Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings From Epidemiological Studies. *Int J. Mol Sci.* 2016;17 (8):1328.
32. Petyaev IM, Dovgalevsky PY, Klochkov VA, Chalyk NE, Pristensky DV, Chernyshova MP. Effect of lycopene supplementation on cardiovascular parameters and markers of inflammation and oxidation in patients with coronary vascular disease. *Food Science & Nutrition*.2018; 6(6):1770-77.
33. Tayebati SK, Tomassoni D, Mannelli LDC, Amenta F. Effect of treatment with antioxidant alphalipoic(thioctic)acidontheheartandkidneymicrovasculatureinspontaneouslyhypertensiveratClin. *Exp Hypertens.* 2016;38 (1):30–38.
34. Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica Romero AC, Tapia E. Kidney-protective effect of the antioxidant curcumin: recent findings *Redo. Bio.* 2013. 17;1(1):448 –56.
35. Chen CY, Milbury PE, Lapsley K, Blumberg JB. Flavonoids from almond skins are bioavailable and act synergistically with vitamins C and E to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. *J Nutr.* 2005;135(6):1366-73.
36. Terzo S, Baldassano S, Caldara GF, Ferrantelli V, Dico GL, Mulè F, et al. Health benefits of pistachios consumption. *Nat Prod Res.* 2019;33(5):715–26.
37. Hernández-Alonso P, Bulló M, Salas-Salvador J. Pistachios for health: what do we know about this multifaceted nut?. *Nutr Today.* 2016; 51(3):133-8.
38. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et.al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*.2014;63(25 Pt B):2889–934.
39. Freisling H, Noh H, Slimani N, et al. () Nut intake and 5-year changes in body weight and obesity risk in adults: results from the EPIC-PANACEA study. *Eur J Nutr.* 2018;57(7): 2399–2408.
40. Kasliwal RR, Bansal M, Mehrotra R, Yeptho KP, Trehan N. Effect of pistachio nut consumption on endothelial function and arterial stiffness. *Nutrition.* 2015;31(5):678–85.