

Ekstrak Buah Delima sebagai Alternatif Terapi *Recurrent Aphthous Stomatitis* (RAS)

(The Pomegranate Fruit Extract as An Alternative Therapy for Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS))

Sri Hernawati

Bagian Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi - Universitas Jember

Abstract

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is an oral mucosal lesion in the form of a single or multiple recurrent ulcer. The etiology is still not known, usually occurs in the second decade. RAS is more likely to strike in early adulthood with a tendency more often in women than men (3:1). The RAS precipitating factors are infection, trauma, hormones, emotional effect, fatigue, immunological disorders, nutritional disorders, and hereditary. Clinically RAS is in the form of ulcers that are round, single or multiple, varying in diameter, white-centered, redness in the edge, and painful. The RAS Classification: aphthous ulcers major, minor aphthous ulcers and herpetic form. Ulceration is a mucosal damage to the stratum basale, painful and interfere while chewing food. RAS can heal itself between 7-14 days and even more but the excruciating pain will torture the patient. Wound healing is a complex process that involves many elements which work in sync to achieve wound healing. Pomegranate is one of the widely studied medicinal plants for health. Pomegranate has benefits as anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-microbial, immunostimulatory, cheap, easy to obtain, have no side effects. Pomegranate has very complex potential that can eliminate various predisposing factors in a single therapy and also can increase endurance. Based on this fact the purpose of this research is to theoretically study pomegranate as an alternative therapy for RAS biomolecularly. The conclusion is the active ingredient of pomegranate theoretically has the functions of anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-microbial, immune-stimulatory and can regulate the fibrosis process, so that pomegranate can cure RAS.

Keywords: RAS, pomegranate, healing process

Korespondensi (Correspondence): Jalan Kalimantan No.37 Jember, Jawa Timur - Indonesia. Email: srihernawati.drg5@yahoo.com

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) adalah salah satu kelainan mukosa yang paling sering terjadi dan menyerang kira-kira 15-20%. Ulserasi merupakan kerusakan pada mukosa rongga mulut sampai pada stratum basale. RAS merupakan ulser kambuhan dapat single maupun multiple dengan penyebab yang belum diketahui. Sangat sakit, mengganggu bicara atau makan terutama pada RAS tipe mayor.¹ Keluhan rasa sakit pada penderita RAS memerlukan proses penyembuhan lebih cepat, secara prinsip proses penyembuhan luka melalui beberapa proses antara lain; koagulasi, inflamasi, angiogenesis, fibroplasia, epitelisasi, kontraksi luka, remodelling. Secara fisiologi penyembuhan luka terbagi 3 fase yang saling berkaitan, yaitu; fase inflamasi, fase granulasi atau fase proliferasi dan fase remodelling atau fase maturasi.^{2,3} Untuk mempercepat proses penyembuhan luka, salah satu alternatif, pemanfaatan tanaman atau herbal yang memiliki khasiat obat adalah delima (PGL).⁴ Aksi farmakologis dan fitokimia sebagian besar komponen delima memiliki aplikasi klinis untuk terapi dan pencegahan untuk penyakit yang disebabkan oleh reaksi inflamasi.⁵ Beberapa manfaat dari buah delima yang bisa berperan pada proses penyembuhan antara lain; anti oksidan, anti inflamasi, anti mikroba dan berfungsi sebagai imunostimulator.

Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengupas potensi ekstrak buah delima

untuk pencegahan dan terapi *Recurrent Aphthous Stomatitis*.

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS (RAS)

Secara klinis RAS berupa ulser yang bulat, single atau multiple, diameter bervariasi, tengah putih, tepi kemerahan, sakit, ulser, pembesaran kelenjar limfe. Klasifikasi RAS :⁶

a. Aphthous Ulser Mayor

Ulser bentuk bulat, diameter lebih dari 1 cm, sakit, pada beberapa pasien disertai gejala prodromal, seperti rasa terbakar 2-48 jam sebelum lesi muncul. Lesi dapat tunggal, *multiple*, sakit pada kelenjar limfe. Manifestasi klinis aphthous ulser mayor ada pada gambar 1.

b. Aphthous Ulser Minor

RAS ditandai dengan ukuran lesi kurang dari 1 cm, jarang disertai sakit pada kelenjar ataupun gejala prodromal dan bisa tunggal atau *multiple*. Lesi Aphthous ulcer minor ada pada gambar 2.

c. Herpetic form

Tipe ini merupakan ulser kecil-kecil dan berkelompok (*multiple*). Mula-mula ulser kecil dengan dikelilingi eritema yang kemudian ulser bergabung. Bentuk lesi ini mirip lesi herpetik, selain itu lesi ini sangat sakit. Proses penyembuhan biasanya lebih cepat namun segera terbentuk ulser baru. Keadaan ini persisten dan dapat mengganggu karena sulit dihilangkan.



Gambar 1. Aphthous Ulcer Mayor



Gambar 2. Aphthous Ulcer Minor



Gambar 3. Aphthous Ulcer Herpeticform

Insiden Recurrent Aphthous Stomatitis

Insiden Recurrent aphthous stomatitis bervariasi pada daerah yang diteliti, akan tetapi sampai saat tidak ada insiden yang kurang dari 10 % yang ditemukan pada semua daerah. Recurrent aphthous stomatitis cenderung menyerang pada usia dewasa muda dengan kecenderungan yang lebih sering pada wanita.⁶

PENYEMBUHAN LUKA

Proses penyembuhan luka terbagi menjadi 3 fase yaitu: fase inflamasi, fase granulasi atau fase proliferasi, fase *remodelling* atau fase maturasi.^{2,3}

Fase Inflamasi

Fase inflamasi dimulai sesaat setelah terjadi luka, dimana terjadi putusnya pembuluh darah, diikuti keluarnya darah dari pembuluh darah yang terbuka, tubuh

berusaha menghentikan dengan cara vasokonstriksi, pengkerutan ujung pembuluh darah yang terputus. Pada saat yang bersamaan juga terjadi reaksi hemostasis karena trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling melengket dan bersama jalan fibrin yang terbentuk membekukan darah yang keluar dari pembuluh darah.⁷

Platelet tidak hanya berfungsi membentuk bekuan darah tetapi juga menghasilkan beberapa *growth factor* seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *transforming factor- β* (TGF- β). *Growth factor* tersebut berfungsi untuk merangsang pertumbuhan dan proliferasi dari sel luka seperti keratinosit dan fibroblast untuk migrasi ke dalam luka.⁸

Pada fase inflamasi terjadi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi eritema, oedema, dan suhu yang meningkat pada daerah yang terluka. Perubahan permeabilitas vaskular ini memungkinkan masuknya makrofag, neutrofil, mast cells dan antibodi. Makrofag juga mempunyai peran sebagai fagosit dan memproduksi kolagenase yang akan menghancurkan jaringan non-vital. Makrofag melakukan peran mediasi pada transisi dari fase inflamasi menuju fase proliferasi dengan mensekresi beberapa *growth factor* dan *cytokines* diantaranya TNF- α , TGF- α , PDGF, IL-1, IL-6, IGF-1, dan *heparin-binding epidermal growth factor* (HB-EGF). Sekitar 48 jam setelah trauma neutrofil masuk ke dalam fibrin matrik mengisi ruang luka dan berfungsi sebagai agen *debridement* dengan membuang jaringan mati dan mencegah infeksi melalui mekanisme *oxygen-dependent* dan *independent killing*. Berbagai macam protease dikeluarkan oleh neutrofil untuk melakukan degradasi matrik ekstraseluler. Sel ini juga melepaskan mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-1* (IL-1). Limfosit adalah sel yang terakhir yang masuk pada luka antara hari ke 5 sampai ke-7. Peranan sel ini dalam penyembuhan luka masih kurang jelas.⁹

Fase proliferasi

Fase ini disebut juga fase fibroplasia, karena yang menonjol adalah proliferasi fibroblas. Fase ini berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai akhir minggu ketiga. Pada fase ini terjadi degradasi dari fibrin, makrofag dan ECM mengeluarkan *growth factor* yang menstimulasi aktivasi dari fibroblas. Fibroblas menjadi teraktivasi dan meningkatkan sintesis protein dalam proses *cell division*. Setelah proses *cell division* dan proliferasi, fibroblas mulai mensintesis dan mensekresi ECM. *Matriks fibrin* yang terbentuk pada fase awal digantikan oleh *provisional matrix* dari *fibronektin* dan *hialuron* yang difasilitasi oleh migrasi fibroblas. *Fibronektin* dan asam hialuronat adalah komposisi awal dari matriks luka. Hialuronat membantu dalam migrasi sel. Adhesi dari glikoprotein termasuk di dalamnya *fibronektin*, *laminin*, dan *tenasin* difasilitasi oleh migrasi dari sel.¹⁰

Pada fase ini fibroblas migrasi ke dalam luka dan pada saat yang sama melakukan deposit kolagen. Kolagen yang berperan adalah kolagen I dan III. Pada tujuh hari pertama kolagen III mendominasi yang nantinya akan digantikan perannya oleh kolagen I. Sekitar 80 % kolagen pada kulit adalah kolagen tipe I yang akan memungkinkan terjadinya *tensile strength* pada kulit. Selama fase ini kadar sel inflamasi dalam luka menurun, dan fungsinya digantikan oleh *fibroblast*, sel *endothelial*, dan *keratinosit* untuk melanjutkan migrasi sel, proliferasi, angiogenesis, dan sintesis dari komponen matriks ekstraseluler. Fibroblas mensintesis dan mensekresi kolagen melalui proses intraseluler dan ekstraseluler. *Fibroblas*

mensintesis dan mensekresi kolagen melalui proses intraseluler dan ekstraseluler yang kompleks. Kolagen terdiri dari asam amino *prolin* berfraksi tinggi yang mempunyai struktur *triple helix*. Dalam ECM terbentuk *tropokolagen*. Molekul *tropokolagen* beragregasi dan melakukan proses *cross-linked* oleh enzim *lysil oksidase* membentuk fibril kolagen. Fibril ini berinteraksi dengan fibril tipe lain kemudian beragregasi menjadi fiber. Fiber kemudian menjadi *bundle* dan membentuk parut kolagen.^{11,12}

Epitelisasi dan remodeling

Pada fase ini terjadi pematangan dan penyerapan kembali jaringan yang berlebih. Fase ini dapat berlangsung berbulan-bulan dan dinyatakan berakhir bila semua tanda radang sudah lenyap. Proses ini diawali dengan migrasi keratinosit dari basal membran ke permukaan. Proses migrasi ini juga melepaskan kolagenase yang berfungsi men-disosiasi sel dari *dermal matrix* ke *provisional matrix*. Keratinosit juga mensintesis dan mensekresi MMP-1, MMP-2, dan MMP-9. Pada *provisional matrix* deposit kolagen terjadi secara random yang selanjutnya mengalami proses remodeling. Proses re-epitelisasi, remodeling dan proses migrasi dipicu oleh MMPs. Degradasi proteolitik dari matriks ekstraseluler merupakan bagian penting dari proses repair dan remodeling luka, tetapi tingginya kadar MMPs dapat juga mendegradasi matriks ekstraseluler, mencegah migrasi dan pertautan sel. Pada level sel, keseimbangan terletak pada sintesis komponen matriks ekstraseluler dan degradasi oleh protease. Proses regulasi diperankan oleh *growth factor* termasuk didalamnya *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *fibroblast growth factor*, dan *vascular endothelial growth factor*.¹³

Platelet-derived growth factor dilepaskan dari *platelet alpha granule* sesaat setelah jejas. *Platelet-derived growth factor* menarik neutrofil, makrofag dan fibroblast ke dalam luka. Makrofag, endothelial dan fibroblast juga disintesis dan disekresi PDGF didalam luka. PDGF menstimulasi fibroblast untuk mensintesis ECM baru. *Platelet-derived growth factor* secara jelas meninduksi produksi dari jaringan granulasi (Pierce, 1991). *Transforming growth factor - β* mempengaruhi akumulasi matriks ekstraseluler dengan menurunkan ekspresi *matrix metalloproteinases* (TIMPs).¹⁴

Fase remodeling mempunyai dua karakter baku yaitu kontraksi dari luka dan remodeling dari kolagen. Kontraksi dari luka disebabkan adanya miofibroblas pada luka yang berinteraksi secara spesifik dengan matriks kolagen. Sedangkan proses remodeling dari kolagen dimulai dengan menurunnya kolagen tipe III yang kemudian digantikan oleh kolagen tipe I. Proses degradasi ini dimediasi oleh matriks *metalloprotein*. Pada fase awal remodeling *tensile strength* dari luka hanya sekitar 20 %

dari kulit normal dan berangsur - angsur meningkat hingga 70 % dari kulit normal pada akhir fase.¹⁵

DELIMA (POMEGRANATE)

Delima atau pomegranate disebut juga *Punica granatum Linn* (PGL), merupakan tanaman semak atau perdu. Diperkirakan tanaman ini berasal dari Perasia dan daerah Himalaya yang terletak di selatan India. Tanaman ini ditanam di tanah yang gembur dan tidak terendam air serta air tanahnya tidak dalam. Tanaman ini bisa berbuah sepanjang tahun, tanaman ini dapat tumbuh mencapai tinggi 8 meter, tergantung jenisnya buahnya ada yang berwarna putih, ungu atau merah. Delima sering ditanam sebagai tanaman hias, tanaman obat, atau tanaman buah. Buah delima dapat dimakan dalam keadaan segar, sebagai campuran rujak buah, salad buah, jus atau sari buah. Menurut penelitian yang dilakukan *American Journal of Clinical Nutrition*, buah delima mengandung senyawa polifenol yang berfungsi sebagai antioksidan dapat dimanfaatkan untuk mencegah beberapa penyakit. Pemanfaatan delima sebagai tanaman obat sebenarnya sudah ada sejak jaman Mesir kuno.¹⁶

Klasifikasi Delima adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Sub kelas : Rosidae
 Ordo : Myrtales
 Famili : Lythraceae
 Genus : Punica
 Spesies : *P. Granatum L.*

Di Indonesia delima memiliki sebutan yang berbeda-beda tergantung dari daerah

mana buah berasal. Beberapa nama untuk delima adalah:

1. Sumatera: Glima (Aceh), Glimau mekah (Gayo), dalimo (Batak), Delima (Melayu)
2. Jawa : Dlima (Jawa Tengah), dhalima (Madura)
3. Nusa Tenggara: Jeliman (Sasak), Talima (Bima), Lekokase (Timor).

Berbagai penyakit yang telah menjadi target penelitian untuk mengetahui manfaat delima adalah berbagai jenis penyakit inflamasi, anti oksidan, penyakit degeneratif, berbagai jenis kanker dan regulasi proses fibrosis.⁴ Sari buah dan kulit buah delima telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan dan anti kanker. Fakta ini berhubungan dengan kemampuan kandungan dalam delima yang berperan sebagai anti inflamasi. Aksi farmakologi dan fitokimia sebagian besar komponen zat aktif kimia delima memiliki aplikasi klinis untuk terapi dan pencegahan terhadap kanker atau penyakit lain yang disebabkan oleh rekasi inflamasi kronis (tabel 1).⁵

Kemampuan dan aktivitas antioksidan dan anti inflamasi yang dimiliki delima diduga disebabkan karena kandungan polifenolnya yang sangat tinggi, seperti *ellagic acid* (EA) dalam bentuk bebas maupun terikat, *gallotannis* dan *antocyanins* dan *flavonoid* lainnya. Polifenol memiliki antioksidan yang cukup kuat, terdapat dalam jumlah cukup banyak pada buah yang telah masak dan hasil ekstraksi buahnya memiliki kadar hingga lebih 2 g/L.¹⁷ Ekstrak delima diduga memiliki efek yang lebih baik, karena merupakan gabungan dari beberapa zat aktif yang membentuk suatu formulasi yang saling sinergis, sehingga membentuk efek yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian satu bahan aktifnya saja.¹⁸

Tabel 1. Komposisi nutrisi buah delima (Pomegranate) setiap 100 gram delima.

No	Kandungan	Jumlah
1.	Karbohidrat	17,17 g
	a. Gula	16,57 g
	b. Serat Kasar	0,60 g
2.	Lemak	0,30 g
3.	Protein	0,95 g
4.	Thiamin(B1)	0,030 mg
5.	Riboflavin (B2)	0,063 mg
6.	Niacin (B3)	0,300 mg
7.	Panhotenic acid	0,596 mg
8.	Vitamin B6	0,105 mg
9.	Folate (B9)	6µg
10.	Vitamin C	3 mg
11.	Calcium	3 mg
12.	Besi	0,30 mg
13.	Magnesium	3 mg
14.	Fosfor	8 mg
15.	Kalium	259 mg
16.	Seng(Zn)	0,12 mg

Buah delima memiliki kompleksitas lebih baik bila dibandingkan dengan tanaman lain (anggur merah, teh hijau dan apel), memiliki aktivitas antioksidan lebih kuat, menstimulasi terjadinya apoptosis, menghambat reaksi inflamasi, mencegah metastasis dan invasi sel kanker dan mampu menurunkan resistensi terhadap obat yang lebih baik.¹⁸ Salah satu zat aktif dalam delima adalah *ellagic acid*. *Ellagic acid* adalah suatu polifenol yang memiliki aktifitas meregulasi proses fibrosis dengan cara menurunkan kadar kolagen yang berlebih, ekspresi TGF- β 1 dan jumlah *alpha-smooth muscle actin* (α -SMA) pada jaringan yang mengalami jejas kronis serta mampu menurunkan produksi *reactive oxygen spesies* (ROS).¹⁹

Proses penyembuhan diawali dengan proses inflamasi dan melibatkan proses stress oksidatif sebagai akibat dari jejas yang diterima. Buah delima telah terbukti memiliki aktivitas anti inflamasi dan antioksidan, sehingga tidak menutup kemungkinan buah delima juga memiliki efek pada penderita luka bakar sebagai regulasi proses inflamasi sehingga dapat mencegah terjadinya inflamasi kronis.¹⁸ Standart minimal kandungan *ellagic acid* sebagai bahan aktif yang digunakan untuk standarisasi ekstrak yang berasal dari buah delima sebesar 40%.⁴

PEMBAHASAN

Ellagic acid salah satu bahan aktif dari buah delima yang memiliki aktivitas anti bakteri dan anti virus. Fungsi lain dari *ellagic acid* dapat melindungi kerusakan sel karena radikal bebas. Kemampuan ini secara sinergis mengalami peningkatan apabila dikombinasi dengan komposisi lain dari buah delima yang juga berfungsi sebagai anti oksidan yang cukup kuat, yaitu *anthocyanidin*.^{5,18} *Anthocyanidin* merupakan anti oksidan terbukti membantu memperbaiki fungsi pembuluh darah. Fungsi bahan aktif buah delima sebagai anti mikroba dan mampu memperbaiki fungsi pembuluh darah akan mempercepat proses penyembuhan dari *recurrent aptosa stomatitis*.²⁰

Ellagic acid, suatu *soluble polyphenol*, memiliki aktivitas anti inflamasi, aktivitas ini disebabkan karena pengaruh buah delima terhadap NF- κ B, *cyclooxygenase* (COX) dan *lipoxygenase* (LOX). NF- κ B merupakan faktor transkripsi yang mengaktifkan sitokin pro inflamasi, buah delima terbukti dapat menghambat aktivasi NF- κ B, COX, LOX. COX dan LOX merupakan enzim utama dalam konversi asam *arachidonac* menjadi *leukotrine* pada proses inflamasi.⁴ Menghambat inflamasi akan mempercepat proses penyembuhan pada *recurrent aptosa stomatitis*.

Ekstrak buah delima memiliki kemampuan menurunkan ekspresi IL-6 pada hewan model fibrosis hati, kadar IL-6 juga menurun pada serum penderita penyakit periodontal,⁴ penurunan IL-1 dan IL-6 pada

penderita *adjunctive periodontal*.²¹ IL-6 merupakan sitokin pro inflamasi yang memiliki peran penting dalam mekanisme pertahanan host. Pada kondisi fisiologis, kadar IL-6 serum sangat rendah, kadarnya akan meningkat cukup tinggi pada kondisi patologis, misal pada inflamasi, neoplasma.²²

Minyak biji buah delima dapat berfungsi sebagai pelembab, memiliki aktivitas estrogenik, anti oksidan, anti inflamasi, anti mikroba, meningkatkan elastisitas dan mencegah kerusakan kulit. Asam lemak terkonjugasi yang terdapat pada minyak biji delima merupakan anti inflamasi yang cukup kuat, sehingga mengurangi bengkak, meringakan sakit.²³ Buah delima yang mengandung *tannin*, *anthocyanidin*, *gallic acid*, *ellagic acid*, memiliki aktifitas anti oksidan paling tinggi. Akti oksidan yang terkandung dalam buah delima bertindak sebagai *scavenger* dan *chealating agent*.²⁰

KESIMPULAN

Bahan aktif buah delima secara teoritis mempunyai fungsi anti inflamasi, anti oksidan, anti mikroba, imunostimulator dan dapat meregulasi proses fibrosis sehingga buah delima dapat menyembuhkan RAS

DAFTAR PUSTAKA

1. Laskaris G., *Treatment of Oral Diseases* Text book. Tlisene Sturtgard. New York. 2005.
2. Perdanakusuma D.S., Pengaruh Kadar Melanin terhadap Terjadinya Akumulasi Kolagen pada Keloid. Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Surabaya. 2003.
3. Buchanan E.P., Wound Healing, Including Fetal Skin Healing, in Chung K.C., Disa J.J., Gosain A.K. *Plastic Surgery Indication and Practice*. Saunders, Elsevier. 2009: 9-28.
4. Jurenka J., Therapeutic Applications of Pomegranate (*Punica granatum* L): A Review. *Alternative Medicine Review* 2008; 13 (21): 128 -144
5. Lansky E.P. and Newman R.A., *Punica gramatum* (Pomegranate) and its Potential for Prevention and Treatment of Inflammation and Cancer. *J. Ethnopharmacol.* 2007; 109: 177-206.
6. Wiriawan E., Tinjauan Klinis Penyakit Mulut. *Textbook*. Penerbit Widya Medika 2012; 47 -70.
7. Theoret C., *Tissue Engineering in Wound Repair: The Three"R"s-Repair, Replace, Regenerate*. *Veterinary Surgery*, 2009; 38: 905-913.
8. Werner S. and Grose R., Regulation of Wound Healing by Growth Factor and

- Cytokinesis. *Physiol Rev.* 2003; 83: 835-870.
9. Nabavian R, Garner W. Normal Wound Healing. in Sood R & Achauer B M (eds) *Burn Surgery*, Philadelphia. 2006: 27-49.
 10. Tredget E.E., Scott P.G., Ghahary A., Dermal Fibroproliferative Disorder Following Thermal Injury: The Molecular and Cellular Basis for Therapy. In: Sood R & Achauer B M (eds) *burn Surgery*, Philadelphia. 2006. ; 27-49.
 11. Diegelma Robert H., Pathophysiological Changes after Cutaneous Burns and Approach to Initial Resuscitation. In : Martyn J.A.J, editor. *Acute Management of the Burned Patient*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1990.; 12-23.
 12. Babu M., Shanmuganathan and Prabhu B.K., Wound Healing in Burn. In Sarabahi S Ed. : *Principles and Practice of Burn Care*. JAYPEE. New Delhi, 2010.:51-67.
 13. Gurtner G.C., Wound Healing: Normal and Abnormal. In: GRabb and Smith's *Plastic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Wilkins. 2007:15-22
 14. Imuro Y. and Brenner A., Matrix Metalloproteinase Gene Delivery for Liver Fibrosis, *Pharmaceutical research*, 2008;.25; 2,
 15. Wynn, Cellular and molecular mechanism of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210.
 16. Aviram M., Volkova N., Coleman R., Dreher M., Reddy M.K., Ferreira D., Rosenblat M., Pomegranate Phenolics from The Peels, Arils, and Flowers are Antiatherogenic: Studies in Vivo Atherosclerosis Apolipoprotein E-Deficient (EO) Mice and in Vitro in Cultured Macrophages and Lipoproteins. *J. Agric Food Chem* 2008; 56(3): 56-63.
 17. Gil M.I., Tomas-Barberan F.A., Hess-Pierce B. Antioxidant Activity of Pomegranate Juice and its Relationship with Phenolic Composition and Processing. *J Agric Food chem.* 2000; 48: 4581- 4589.
 18. Seeram N.P., Adam L.S., Henning S.M., Niu Y., Zhang Y., Nair M.G., Heber D., In Vitro Antiproliferative, Apoptotic and Antioxidant Activities of Punicalagin, Ellagic Acid and Total Pomegranate Tannin Extract are Enhanced in Combination with other Polyphenols as Found in Pomegranate Juice. *J of Nutr Biochem* 2005; 16: 360-367.
 19. Suzuki N., Masamune A., Kituta K., Watanabe T., Satoh K. and Shimosegawa T., Ellagic Acid Inhibits Pancreatic Fibrosis in Male Wistar Bonn/Kobori Rats. *Dig.Dis Sci* 2009; 54: 802-810.
 20. Seeram N.P., Schulman D., *Pomegranate Ancient Roots to Modern Medicine*. I Ed Taylor and Francis Group , New York, 2006: 2 – 99.
 21. Sastravaha G., Gassman G., Sangtherapitikul P., Grimm W.D. Adjuvantive Periodontal Therapy with *Centella asiatica* and *Punica granatum* Extracts in Supportive Periodontal Therapy. *J. Int Acad Periodontal* 2005; 7: 70-79.
 22. Soresi M., Giamitrapani L., D Antona A.M., La Spada E., Terranova A., Cervello M., D Alessandro N. and Montalno G., Interleukin-6 and its Soluble Receptor in Patients with Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 16: 2563-2568.
 23. Kasai K., Yoshimura M., Koga T., Ari M., Kawasaki S., Effects of Oral Administration of Ellagic Acid Rich Pomegranate Extract on Ultraviolet Induced Pigmentation in The Human Skin. *J Nutr Sci Vitamol* 2006; 52: 21-26