



***SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : DELIMA  
(Punica granatum) MEMPERBAIKI KADAR NITRIC  
OXIDE (NO) PADA BERBAGAI KONDISI STRES  
OKSIDATIF***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**SITI NORAZIZAH**

**21601101044**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
*SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: DELIMA  
(Punica granatum) MEMPERBAIKI KADAR NITRIC***



**OXIDE (NO) PADA BERBAGAI KONDISI STRES  
OKSIDATIF**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

**SITI NORAZIZAH**

**21601101044**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2021**

***SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: DELIMA  
(Punica granatum) MEMPERBAIKI KADAR NITRIC***



**OXIDE (NO) PADA BERBAGAI KONDISI STRES  
OKSIDATIF**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**21601101044**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2021**



## RINGKASAN

**Norazizah, Siti.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Desember 2020. *Systematic Literature Review: Delima (*Punica granatum*) Memperbaiki Kadar Nitric Oxide (NO) pada Berbagai Kondisi Stres Oksidatif.* Pembimbing 1: Dr. dr. Doti Wahyuningsih, M.Kes. Pembimbing 2: Nugroho Wibisono, S. Farm, M.Si, Apt.

**Pendahuluan:** *Nitric Oxide* (NO) merupakan suatu radikal bebas. Peningkatan kadar NO didapatkan pada berbagai kondisi stres oksidatif. Pemberian ekstrak delima dilaporkan dapat memperbaiki kadar NO dalam kondisi stres oksidatif karena adanya kandungan antioksidan pada delima terutama senyawa polifenol. Penelitian menggunakan metode studi pustaka sistematis bertujuan mengetahui pengaruh delima (*Punica granatum*) terhadap kadar *Nitric Oxide* (NO) pada serum, plasma, jaringan hepar, otak, limfe, usus, ginjal dan endotel yang diperoleh dari penyakit yang patofisiologinya melibatkan stres oksidatif (*injury*, toksisitas, inflamasi dan infeksi). Bagian delima yang dipelajari pada penelitian ini adalah buah, kulit, biji dan bunga.

**Metode:** Studi pustaka sistematis. Pengumpulan data penelitian dilakukan melalui sumber *PubMed*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci *Punica granatum*, *Antioxidant*, dan *Nitric Oxide*. Melalui proses *screening* didapatkan data berupa 14 artikel memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan.

**Hasil:** Senyawa antioksidan yang terdapat dalam ekstrak buah, kulit, bunga, dan biji delima terbukti mampu memperbaiki nilai NO dengan menurunkan kadar NO pada jaringan hepar, otak, usus, limfe, ginjal dan meningkatkan NO pada jaringan endotel pada kondisi stres oksidatif. Melalui 14 jurnal yang ditelaah, mekanisme antioksidan utama ekstrak delima dalam memperbaiki nilai NO adalah melalui peningkatan antioksidan dan pembersihan radikal bebas

**Simpulan:** Pemberian ekstrak buah, biji, kulit, dan bunga delima (*Punica granatum*) dapat memperbaiki kadar radikal NO pada kondisi stres oksidatif.

**Kata Kunci:** *Punica granatum*, *Antioxidant*, *Nitric Oxide*

## SUMMARY

**Norazizah, Siti.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, December 2020. Systematic Literature Review: Pomegranate Improves Nitric Oxide Level in Oxidative Stress. Supervisor 1: Dr. dr. Doti Wahyuningsih, M.Kes. Supervisor 2: Nugroho Wibisono, S. Farm,M.Si,Apt.

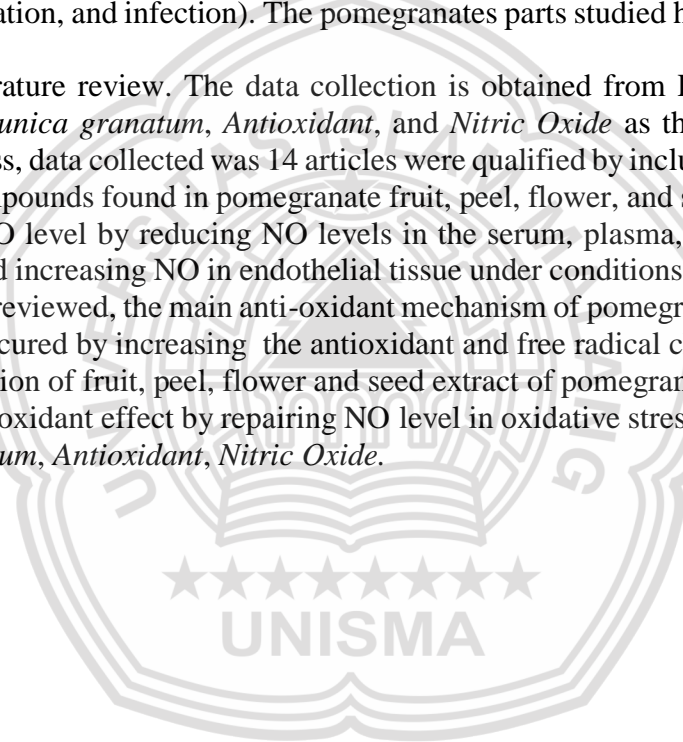
**Background:** *Nitric Oxide* (NO) is a free radical. *Nitric Oxide* (NO) level increase in every oxidative stress condition. Pomegranate extract is reported to repair the NO level from oxidative stress condition by its antioxidant compounds, mainly polyphenol. The study used systematic literature review aims to find out the effect of pomegranate (*Punica granatum*) to *Nitric Oxide* (NO) level on serum, plasma, hepar, brain, limfe, intestine, renal and endotel tissue that obtained from the disease which its pathophysiology involves oxidative stress (injury, toxicity, inflammation, and infection). The pomegranates parts studied here are fruit, peel, seed, and flower..

**Method:** Systematic literature review. The data collection is obtained from PubMed and Google Scholar by the *Punica granatum*, *Antioxidant*, and *Nitric Oxide* as the keywords. From the screening process, data collected was 14 articles were qualified by inclusion criteria

**Results:** Antioxidant compounds found in pomegranate fruit, peel, flower, and seed extracts are proven to improve NO level by reducing NO levels in the serum, plasma, liver, brain, intestine, lymph, renal and increasing NO in endothelial tissue under conditions of oxidative stress. By the 14 journals reviewed, the main anti-oxidant mechanism of pomegranate extract to repair NO level was occurred by increasing the antioxidant and free radical clearance.

**Conclusion:** The application of fruit, peel, flower and seed extract of pomegranate (*Punica granatum*) could give antioxidant effect by repairing NO level in oxidative stress condition.

**Keyword:** *Punica granatum*, *Antioxidant*, *Nitric Oxide*.



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Radikal merupakan suatu molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak memiliki pasangan. Dalam keadaan normal, radikal adalah suatu produk dari banyak jalur metabolisme tubuh manusia. Beberapa molekul ini ada yang terkontrol untuk melakukan fungsi penting dalam tubuh. Namun, ada juga yang terdapat dalam bentuk bebas dan berinteraksi dengan berbagai komponen jaringan tubuh yang biasa disebut dengan radikal bebas (Kehrer and Klotz, 2015).

Radikal bebas dapat diklasifikasikan menjadi *Reactive Oxygen Species* (ROS) and *Reactive Nitrogen Species* (RNS) (Phaniendra and Babu, 2015). Contoh ROS yang bersifat radikal antara lain *superoxide anion* and *hydroxyl radical* (Agarwal *et al.*, 2017). Ketika terjadi ketidakseimbangan antara pertahanan antioksidan dan ROS dimana terjadi peningkatan ROS yang berlebih akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif (Preiser, 2012). Selain itu, produksi RNS yang berlebihan juga akan menyebabkan terjadinya stres nitrosatif yang dapat mengganggu fisiologis tubuh secara normal. Salah satu contoh RNS yang bersifat radikal yaitu *Nitric Oxide* (NO) (Pacher P, and Beckman JS, 2017).

Secara fisiologis, NO memiliki peranan penting dalam tubuh seperti sistem imun, sistem saraf dan proses inflamasi serta berperan sebagai vasodilator pembuluh darah (Omer *et al.*, 2012). Namun, NO dapat

membentuk molekul teroksidasi dengan salah satu jenis ROS yakni *Superoxide anion* ( $O_2^-$ ) menjadi *Peroxynitrite* ( $ONOO^-$ ). Molekul teroksidasi ini dapat menyebabkan kerusakan DNA, perubahan transkripsi gen, dan perubahan pembentukan protein (Leonidou *et al.*, 2018).

Keadaan stres oksidatif dan stres nitrosatif disebabkan karena adanya jumlah radikal bebas yang tinggi. Keadaan ini dapat diatasi dengan antioksidan. Antioksidan merupakan zat yang dalam konsentrasi rendah dapat menunda ataupun mencegah terjadinya keadaan stres oksidatif (Francenia Santos-Sánchez *et al.*, 2019).

Suplemen antioksidan telah banyak digunakan dan dianggap dapat mencegah beberapa penyakit. Namun, berdasarkan jurnal yang ditulis oleh (Bjelakovic *et al.*, 2015) disebutkan bahwa antioksidan dalam bentuk suplemen dengan dosis yang tidak tepat akan menyebabkan kerusakan dalam tubuh. Dengan demikian, diperlukan bahan yang lebih aman dan bermanfaat yang dapat digunakan sebagai antioksidan, misalnya tanaman herbal. Sehubungan dengan hal tersebut buah delima (*Punica granatum*) dilaporkan memiliki kandungan antioksidan yang tinggi (senyawa bioaktif seperti flavonoid dan antosianin) yang biasanya digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk pasien dengan stres oksidatif dan inflamasi (Rasheed, 2016).

Berdasarkan uraian sebelumnya, peneliti mempelajari lebih dalam aktivitas antioksidan dari delima (*Punica granatum*) terhadap kadar *Nitric Oxide* (NO) sebagai radikal bebas di berbagai kondisi stres oksidatif melalui telaah jurnal yang terakreditasi.



Ulasan mengenai pengaruh delima terhadap kadar *Nitric Oxide* (NO) pada kondisi stres oksidatif belum banyak dilakukan. Studi pustaka pengaruh Delima terhadap kadar NO pada kondisi stres oksidatif yang dipelajari pada penelitian ini adalah efek samping terapi farmakologi, toksisitas, *injury* karena iskemi, inflamasi karena infeksi dan senyawa kimia. Lima jenis kondisi stres oksidatif ini dipilih untuk mewakili kelainan yang sering terjadi pada manusia. Literatur yang dipilih adalah yang menggunakan metode *in vivo* dengan model hewan coba tikus.

## 1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah yang diangkat dari penelitian studi pustaka ini adalah:

1. Apakah delima (*Punica granatum*) dapat berpengaruh terhadap kadar *Nitric Oxide* (NO) pada berbagai kondisi stres oksidatif?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan antara lain:

1. Mengetahui pengaruh kandungan antioksidan delima (*Punica granatum*) terhadap kadar *Nitric Oxide* (NO) pada berbagai kondisi stres oksidatif

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

#### 1.4.1 Manfaat Teoritik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar teoritis mengenai efek antioksidan pada delima (*Punica granatum*) terhadap kadar *Nitric Oxide* (NO) pada berbagai kondisi stres oksidatif.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Menjadi dasar penelitian selanjutnya mengenai efek antioksidan pada delima (*Punica granatum*) terhadap kadar *Nitric Oxide* (NO) pada berbagai kondisi stres oksidatif.



## BAB VII

### PENUTUP

#### 7.1 Kesimpulan

Melalui *Systematic Literature Review* (SLR) pada 14 jurnal yang dipilih melalui kriteria inklusi, telah dibuktikan adanya potensi delima terhadap kondisi stres oksidatif. Pemberian ekstrak buah, biji, kulit, dan bunga delima (*Punica granatum*) yang memiliki kandungan antioksidan tinggi terutama polifenol dapat memberikan efek antioksidan. Mekanisme antioksidan yang diberikan dapat berupa peningkatan maupun penurunan kadar *Nitric Oxide* (NO) dalam berbagai kondisi stres oksidatif baik yang diinduksi secara *injury*, toksisitas, inflamasi maupun infeksi.

#### 7.2 Saran

Melakukan penelitian *Systematic Literature Review* (SLR) lanjutan untuk mengetahui potensi delima (*Punica granatum*) secara spesifik bagian baik buah, biji, ataupun bunga terhadap penurunan kadar NO pada kondisi stres oksidatif.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., Sharma Rakesh, and Gupta S., *et al.* 2017. Oxidative stress in human reproduction: Shedding light on a complicated Phenomenon, *Oxidative Stress in Human Reproduction: Shedding Light on a Complicated Phenomenon*, (July 2018), pp. 1–190. doi: 10.1007/978-3-319-48427-3.
- Ahmed, M. A. E., El Morsy, E. M. and Ahmed, A. A. E. 2014. Pomegranate extract protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and preserves brain DNA integrity in rats, *Life Sciences*. Elsevier B.V., 110(2), pp. 61–69. doi: 10.1016/j.lfs.2014.06.023.
- Ahmed, O., M. Ashour , Hanna I. F.,*et al.* 2016. Ameliorative Effects of Punica Granatum Juice and Extracts against 7,12-Dimethylbenz (a) Anthracene and Carbon Tetrachloride-Induced Cardiorenal Toxicity in Albino Rats, *SM J Biol*, 2(2).
- American Chemical Society*, 2019.  
<https://www.acs.org/content/acs/en/pressroom/newsreleases/2019.html>  
diakses pada tanggal 29 April 2020
- Andriani, V. 2016. KARAKTERISASI ANATOMI DELIMA (*Punica granatum* L.). *Stigma Journal of science* 9 (2): 6-7; September 2016 ISSN: 1412 – 1840  
© 2016 Prodi Biologi FMIPA UNIPA Surabaya
- Ait Aissa S, Amri M, and Bouteldja R., *et al.* 2006. Alterations in interferon-gamma and nitric oxide levels in human echinococcosis. *Cell Mol Biol* 2006; 52(1): 65-70
- Bandara, Yapa, Udeshika & Witharana., *et al.* .2020. Extraction, Total phenol Content, Flavonoid content, Free Radical Scavenging Capacity and phytochemical screening of the Parts of Sri Lankan Pomegranate (*Punica granatum* L.) Fruit. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*. 14. 70-80. 10.5530/ctbp.2020.1.8.
- Bhowmik, D., Gopinath, B., and Kumar P. B., *et al.* 2013. Medicinal Uses of Punica granatum and Its Health Benefits. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* Vol 1 Issue 5: 29-36.
- Bjelakovic, G, D. Nikolova, and Glud LL., *et al.* 2015. ‘Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases’, *Sao Paulo Medical Journal*, 133(2), p. 164. doi: 10.1590/1516-3180.20151332T1.
- Butnariu, M. and Grozea, L. 2012. Antioxidant (Antiradical) compounds’, *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*, 4(6), pp. 4–6. doi:

10.4172/jbb.10000e18.

- Cekmen, M. A. Otunctemur, and Ozbek E., *et al.* 2013. Pomegranate extract attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats by reducing oxidative stress, *Renal Failure*, 35(2), pp. 268–274. doi: 10.3109/0886022X.2012.743859.
- Cinelli, M., H. Do, and Galen P. Miley., *et al.* 2020. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition, *Medicinal Research Reviews*, 40(1), pp. 158–189. doi: 10.1002/med.21599.
- Dassprakash, M. V., R. Arun, and Suresh K. Abraham, *et al.* 2012. In vitro and in vivo evaluation of antioxidant and antigenotoxic potential of Punica granatum leaf extract, *Pharmaceutical Biology*, 50(12), pp. 1523–1530. doi: 10.3109/13880209.2012.689771.
- Doshi. 2012. Role of reactive nitrogen species in male infertility. *Reprod BiolEndocrinol*, 10, p. 109.
- Du, Q. and Geller, D. A. 2010. *Molecular Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase*. Second Edi, *Nitric Oxide*. Second Edi. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-373866-0.00008-3.
- El-Habibi, El-Sayed M. 2013. Renoprotective Effects of *Punica granatum* (Pomegranate) Against Adenine-Induced Chronic Renal Failure in Male Rats? *Life Science Journal* 2013;10(4).
- Elsayed, A. and Azab, A. E. 2019. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body Toxicological effects of Propoxur View project Anti-dyslipidemic and Antiatherogenic Effects of Some Natural Products View project, *Article in Journal of Biotechnology*, 6(I–2019), pp. 43–47. doi: 10.15406/jabb.2019.06.00173.
- Förstermann, U. and Sessa, W. C. 2012. Nitric oxide synthases: Regulation and function, *European Heart Journal*, 33(7), pp. 829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- Francenia Santos-Sánchez, N., R. Salas-Coronado, and Claudia Villanueva., *et al.* 2019. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism, *Antioxidants*, pp. 1–28. doi: 10.5772/intechopen.85270.
- Habib, S. and Ali, A. 2011. Biochemistry of nitric oxide, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 26(1), pp. 3–17. doi: 10.1007/s12291-011-0108-4.
- Hafiz, T. A., M. Mubaraki, and Shaleh Al-Quraishy., *et al.* 2016. The potential role of Punica granatum treatment on murine malaria-induced hepatic injury and

- oxidative stress, *Parasitology Research*, 115(4), pp. 1427–1433. doi: 10.1007/s00436-015-4876-2
- Heber, D., Schulman, R. N., and Seeram, M. P. 2006. Pomegranate : Ancient Roots to Modern Medicine:4-6
- Hosomi, N., Ban, C.R., and Naya, T., *et al*, 2005. Tumor necrosis factor-alpha neutralization reduced Cerebral Edema Through Inhibition of Matrix Metalloproteinase Production After Transcient Focal Cerebral Ischemia. Sage Journals. DOI : <https://doi.org/10.0138/sj.jcbfm.9600086>
- Jain, V., A. Pareek, and Yashumati Ratan Bhardwaj., *et al*. 2013. Attenuating effect of standardized fruit extract of punica granatum L in rat model of tibial and sural nerve transection induced neuropathic pain, *BMC Complementary and Alternative Medicine*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 13(1), p. 1. doi: 10.1186/1472-6882-13-274
- Kaseke Tafadzwa, Umezuruike Linus Opara, and Olaniyi Amos Fawole. 2020. Effect of Blanching Pomegranate Seeds on Physicochemical Attributes, Bioactive Compounds and Antioxidant Activity of Extracted Oil, *Molecules*, 25, p. 2554. Available at: doi:10.3390/molecules25112554.
- Kaundal, R.K., and Sharma, S.S., 2011. GW1929: a nonthiazolidinedione PPAR $\gamma$  agonist, ameliorates neurological damage in global cerebral ischemic-reperfusion injury through reduction in inflammation and DNA fragmentation. *Behav. Brain. Res.* 216, 606-612
- Kaur, G., Z. Jabbar, and M. Athar., *et al*. 2006. Punica granatum (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice, *Food and Chemical Toxicology*, 44(7), pp. 984–993. doi: 10.1016/j.fct.2005.12.001.
- Kehrer, J. P. and Klotz, L. 2015. Critical Reviews in Toxicology Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease : implications for Health, 8444. doi: 10.3109/10408444.2015.1074159.
- Khazan, M. and Mehdi Hdyati. 2015. The Role of Nitric Oxide in Health and Diseases The Role of Nitric Oxide in Health and Diseases, 3(January), pp. 1–10. doi: 10.5812/scimetr.20987.
- Korish AA (2009): Oxidative stress and nitric oxide deficiency in inflammation of chronic renal failure. Possible preventive role of L- arginine and multiple antioxidants. *Saudi Med J* 30: 1150–1157.
- Labsi, M., L. Khelfi, and Dalila Mezioug., *et al*. 2016. Antihydatic and immunomodulatory effects of Punica granatum peel aqueous extract in a

- murine model of echinococcosis, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(3), pp. 211–220. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.01.038.
- Larrosa, M., Gonzalez Sarrias., and Maria J. Y., *et al.* 2010. Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism, *Journal of Nutritional Biochemistry*. Elsevier Inc., 21(8), pp. 717–725. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.04.012.
- Leonidou, A., P. Lepetsos, and Michalis Mintzas., *et al.* 2018. Expert Opinion on Therapeutic Targets Inducible nitric oxide synthase as a target for osteoarthritis treatment, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Taylor & Francis, 00(00), pp. 1–20. doi: 10.1080/14728222.2018.1448062.
- Lind, Maggie, Alan .H, and Martin Caprnda., *et al.* 2017. Inducible Nitric Oxide Synthase: Good or Bad'. *Biomed Pharmacother.* DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.036
- Lobo V, Patil A, Phatak A, C. N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health, *Pharmacogn Rev*, 4(8), pp. 118–126. Available at: doi:10.4103/0973-7847.70902.
- Minisy, F. M., H. Shawki, and Abdelfatteh El Omri., *et al.* 2020. Pomegranate Seeds Extract Possesses a Protective Effect against Tramadol-Induced Testicular Toxicity in Experimental Rats, *BioMed Research International*, 2020. doi: 10.1155/2020/2732958.
- Moneim, Abdel E., A. 2016. Evaluating the potential role of pomegranate peel in aluminum-induced oxidative stress and histopathological alterations in brain of female rats, *Biological Trace Element Research*, 150(1–3), pp. 328–336. doi: 10.1007/s12011-012-9498-2.
- Moneim, A. Ahmed E, Mohamed S. Othman, and Sahar M. Mohmoud., *et al.* 2013. Pomegranate peel attenuates aluminum-induced hepatorenal toxicity, *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23(8), pp. 624–633. doi: 10.3109/15376516.2013.823634.
- Motamedi, F., M. Nematbakhsh, and Ramesh Monajemi., *et al.* 2014. Effect of pomegranate flower extract on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, *Journal of Nephropathology*, 3(4), pp. 133–138. doi: 10.12860/jnp.2014.26.
- Mubaraki, M. A., T. Hafiz, and Mohamed A. Dkhil., *et al.* 2016. Beneficial effect of Punica granatum peel extract on murine malaria-induced spleen injury, *BMC Complementary and Alternative Medicine*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 16(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12906-016-1207-9
- Nunes-Silva A, F.-L. L. 2014. The association between physical exercise and Reactive Oxygen Species (ROS) production., *J Sports Med Doping Stud*, 4,

p. 152.

- Omer, N., A. Rohilla, and S. Rohilla *et al.* 2012. Review article nitric oxide : role in human biology. , *Int. J. Pharma. Sci. Drug Res.*, 4(2), pp. 105–109.
- Otuncemur, A., E. Ozbek, and Suleyman Sami Cakir., *et al.* 2015. Pomegranate extract attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal damage by reducing oxidative stress, *Urology Annals*, 7(2), pp. 166–171. doi: 10.4103/0974-7796.150488
- Pacher P, Beckman JS, L. L. 2017. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease., *Physiol Rev* 87(1), pp. 315–424.
- Phaniendra, A. and Babu, D. 2015. Free Radicals : Properties , Sources , Targets , and Their Implication in Various Diseases, 30(1), pp. 11–26. doi: 10.1007/s12291-014-0446-0.
- Preiser, J. C. 2012. Oxidative stress, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(2), pp. 147–154. doi: 10.1177/0148607111434963.
- Punica granatum* L. in GBIF Secretariat . 2019. GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2020-02-19.
- Rasheed, Z. 2016. Intake of pomegranate prevents the onset of osteoarthritis: Molecular evidences, *International Journal of Health Science*, 10(2), pp. V–VIII. doi: 10.12816/0048807.
- Rivas-Cabanero L, Rodriguez-Lopez A, and Martinez- 33., *et al.* Gentamicin treatment increases mesangial cell nitric oxide production. *Exp Nephrol.* 1996;5:23-30.
- Sadeghi, F., M. Nematbakhs, Ali Noori-Diziche., *et al.* 2015. Protective effect of pomegranate flower extract against gentamicin-induced renal toxicity in male rats., *Journal of renal injury prevention*, 4(2), pp. 45–50. doi: 10.12861/jrip.2015.10.
- Sharma V, Paliwal R, Janmeda P, and Sharma SH. 2012. Reno-protective effects of *Moringa oleifera* pods on xenobiotic enzymes and antioxidant status against 7,12-dimethylbenz[a]anthracene exposed mice. *J Chin Integr Med.* 2012; 10:1171-1178
- Singh AP, Singh AJ, and Singh N. 2011. Pharmacological investigations of *Punicagranatum* in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Indian J Pharmacol* 2011;43:551- 556



- Spilmont, Melanie, Leotoing, Lauent, and Davicco., *et al.* 2015. Pomegranate Peel Extract Prevents Bone Loss in a Preclinical Model of Osteoporosis and Stimulates Osteoblastic Differentiation *in Vitro*. *Nutrients* 2015, 7, 9265–9284; doi:10.3390/nu7115465
- Stephens R, Culleton RL, and Lamb TJ. The contribution of Plasmodium chabaudi to our understanding of malaria. *Trends Parasitol.* 2012;28(2):73-82. doi:10.1016/j.pt.2011.10.006
- Tang, N. Y., Liu, C. H., Hsieh, C. T., & Hsieh, C. L., 2010. The antiinflammatory effect of paeoniflorin on cerebral infarction induced by ischemia-reperfusion injury in Sprague-Dawley rats. *Am. J. Chin. Med.* 38, 51–64
- Tarigan, R. A., Hudiyati, M., dan Negara, M.C. 2014. Pengaruh Ekstrak Bunga Rosella terhadap Kekuatan Rekat Geser Resin Komposit pada Gigi Pasca Bleaching. *jmkg*, 3(1), 1-7.
- Tugcu V, Kemahli E, and Ozbek E., *et al.* 2008. Protective effect of a potent antioxidant, pomegranate juice, in the kidney of rats with nephrolithiasis induced by ethylene glycol. *J Endourol.* 2008; 22: 2723-2731
- West, T., Atzeva, M., and Holtzman, D.M., 2007. Pomegranate polyphenols and resveratrol protect the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Dev. Neurosci.* 29, 363-372.
- Wijayanto, Adi. 2016. Pemberian Ekstrak Buah Delima Merah (Punica Granatum) Oral Menurunkan Kadar F2-Isoprostan Pada Urin Tikus (Rattus Norvegicus) Wistar Jantan Yang Diinduksi Aktivitas Fisik Berlebih. Denpasar : Program Pascasarjana Universitas Udayana Denpasar 2016
- Winarsi, H., Wijayanti, S. P. M., & Purwanto, A. 2014. Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase, Katalase, dan Glutation Peroksidase Wanita Penderita Sindrom Metabolik. *Majalah Kedokteran Bandung*, 44. Available at: <https://doi.org/10.15395/mkb.v44n1.75>.
- Yuan LP, Chen FH, and Ling L., *et al.* 2008. Protective effects of total flavonoids of Bidens bipinnata L. against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2008; 60: 1393-1402.
- Ziebell, J.M., and Morganti-Kossmann, M.C., 2010. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 7, 22-30