Thai Fruits - Functional Fruits: ทับทิม (Pomegranate)

เอื้อเฟื้อข้อมูลโดย

ศ.เกียรติคุณ ดร.ภญ.นันทวัน บุณยะประภัศร

ทับทิม หรือ Pomegranate (*Punica granatum* L.) อยู่ในวงศ์ Punicaceae ทับทิมเป็นผลไม้พื้นเมืองในเอเชียแถบอิหร่าน อาฟกานิสถาน และพื้นที่แถบเทือกเขาหิมาลัย ปัจจุบันมีการปลูกทั่วไปในเขตร้อนและเขตกึ่งร้อน ส่วนที่นำมารับประทานคือเยื่อหุ้มเมล็ด (arils) และเมล็ด ซึ่งอุดมไปด้วยสารอาหารที่มีคุณค่าทางโภชนาการ และสารพฤกษเคมีที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพหลายชนิด

ภาพโดยคุณพิชานันท์ ลีแก้ว

สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

การวิเคราะห์น้ำทับทิมพบสารสำคัญต่าง ๆ ดังนี้ (1-4)

- สารกลุ่ม anthocyanins ได้แก่ pelargonidin-3-*O*-glucoside, pelargonidin 3,5-di-*O*-glycoside, cyaniding-3-*O*-glycoside, delphinidin-3-*O*-glycoside, delphinidin- 3,5-di-*O*-glycoside
- สารกลุ่ม organic acids ได้แก่ citric acid และ malic acid
- สารกลุ่ม phenolic acids ได้แก่ *p*-coumaric acid, gallic acid, ferulic acid, *p*-hydroxybenzoic acid และ vanillic acid

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและการทดสอบทางคลินิก

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

น้ำคั้นจากทับทิมมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระที่ดีมาก เนื่องจากมีสารในกลุ่ม polyphenols และ anthocyanins ในปริมาณที่สูง ซึ่งในปริมาณที่เท่ากันน้ำคั้นทับทิมมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเป็น 3 เท่าของไวน์แดงและชาเขียว โดยในผลสด 100 ก. พบสาร phenolic compounds ขนาด 219±15.9 มก. การทดสอบด้วยวิธี ABTS, DPPH, DMPD และ FRAP พบว่ามีฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระสูง (5-21) การทดลองกระตุ้นเซลล์ MCF-7 ด้วย sodium nitroprusside เพื่อให้เกิดการหลั่ง nitric oxide (NO) พบว่าสาร phenolic

compounds จากทับทิมสามารถกำจัด NO และลดการเจริญเติบโตของเซลล์ MCF-7 (22) การศึกษาผลของน้ำคั้นทับทิมต่อปริมาณ hepatic oxidative stress ในหนู (ไม่ระบุปริมาณ) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเปล่าเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าน้ำคั้นจากทับทิมช่วยให้การทำงานของเอนไซม์ glutathione peroxidase (GPx), glutathione *S*-transferase (GST), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD) และ catalase (CAT) ลดลง และการตรวจสอบด้วยวิธี RT-PCR พบว่าน้ำคั้นจากทับทิมทำให้กระบวนการ GST และ glutathione synthetase (GS) transcription ลดลง (23) การศึกษาในลำไส้เล็กส่วน ileum ของหนูแรทที่ผ่านการฉายรังสี และได้รับน้ำทับทิมขนาด 1 มล./กก. นาน 28 วัน พบว่ามีระดับเอนไซม์ GPx, CAT, SOD และ reduced glutathione (GSH) เพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้ระดับ malondialdehyde (MDA), protein-bound carbonyls (CO), advanced oxidation protein products (AOPP) และ tumor necrosis factor-α (TNF-α) ลดลงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับน้ำทับทิม แสดงให้เห็นว่าน้ำทับทิมมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและช่วยป้องกันลำไส้เล็กจากรังสีได้ (24) และการศึกษาในหนูแรทแก่พบว่าน้ำคั้นจากทับทิมช่วยให้ปริมาณของ serum carbonyl และ oxidized LDL ลดลง (25)

ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด

การทดสอบโดยใช้ rat liver microsomal พบว่าสารสกัดของทับทิมทำให้ระดับ MDA ลดลง (26) และยับยั้งการสร้าง NO (27-30) ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดหลอดเลือดอุดตัน และสาร polyphenols จากทับทิมยังยับยั้งกระบวนการ LDL oxidation ของ macrophage โดยจะเข้าไปทำปฏิกิริยากับ LDL เพื่อยับยั้งปฏิกิริยาดังกล่าว รวมทั้งยับยั้งปฏิกิริยา lipid peroxidation ของ macrophage ด้วย (31-33)

การศึกษาในหนูเม้าส์ที่ได้รับอาหารไขมันสูงและถูกกระตุ้นด้วยการฉีดยา streptozotocin เข้าทางช่องท้องในขนาด 180 มก./กก. เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับน้ำทับทิม และกลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมความเข้มข้น 12.5 มล./ลิตร (ผลรวมสาร polyphenols 0.35 มิลลิโมล) เป็นเวลา 4 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมมีระดับเอนไซม์ paraoxonase 1 (PON 1) สูงขึ้น ซึ่งช่วยลดการเกิด LDL oxidation และลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือด รวมทั้งสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับน้ำทับทิม (34)

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงโดยให้ดื่มน้ำคั้นทับทิมขนาด 50 มล. (ผลรวมสาร polyphenols 1.5 มิลลิโมล/วัน) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าการทำงานของเอนไซม์ angiotensin converting enzyme (ACE) ในเลือดลดลง 36% และความดันโลหิต (systolic blood pressure) ลดลง 5% (35) เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงโดยให้ดื่มน้ำทับทิมขนาด 150 มล./วัน ระหว่างอาหารมื้อกลางวันและมื้อเย็น พบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตชนิด systolic และ diastolic ลดลง ระดับ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ในเลือดลดลง และมีปริมาณ E-selectin สูงขึ้น ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง (36)

การศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดง carotid ตีบตัน (carotid artery stenosis) จำนวน 10 คน โดยให้ดื่มน้ำคั้นทับทิมเป็นเวลา 1 ปี และ 5 คนจาก 10 คน ให้ดื่มนาน 3 ปี เมื่อทำการตรวจเลือดพบว่า ในระยะเวลา 1 ปี กลุ่มควบคุมมี carotid intima-media thickness (IMT) เพิ่มขึ้น 9% ส่วนกลุ่มที่ดื่มน้ำคั้นทับทิมมี IMT ลดลงมากกว่า 30% นอกจากนี้น้ำคั้นทับทิมยังทำให้การทำงานของเอนไซม์ PON 1 เพิ่มขึ้น

83% ในขณะที่ serum LDL basal oxidative state และความไวของ LDL ต่อ copper ion-induced oxidation ลดลง 90% และ 59% ตามลำดับ ระดับ antibody ที่ต้านการเกิด oxidized LDL ลดลง 19% ระดับ total antioxidant status (TAS) เพิ่มขึ้น 130% และความดันโลหิต (systolic blood pressure) ลดลง 21% และการดื่มน้ำคั้นทับทิมนาน 3 ปี ไม่ได้ให้ผลที่ดีกว่าการดื่มนาน 1 ปี ซึ่งคาดว่าเกิดจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของสาร polyphenols ในน้ำคั้นทับทิม (37)

การทดสอบผลของน้ำคั้นทับทิมต่อการไหลเวียนเลือดไปยังกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial perfusion) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดสอบ จะได้รับน้ำคั้นทับทิมขนาด 240 มล./วัน และกลุ่มควบคุม จะได้รับน้ำที่มีกลิ่นและรสคล้ายกับน้ำคั้นทับทิม และมีปริมาณแคลอรีเท่ากัน ทำการทดสอบเป็นเวลา 3 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำคั้นทับทิมมีขอบเขตของความเครียดในเกิดการขาดเลือด (summed difference score; SDS) ลดลง (SDS = -0.8 +/- 2.7) แต่กลุ่มควบคุมมีค่า SDS เพิ่มขึ้น (SDS = 1.2 +/- 3.1, $p < 0.05$) แสดงให้เห็นว่าการดื่มน้ำคั้นทับทิมเป็นประจำทุกวันอาจจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดได้ (38)

การศึกษาผลของน้ำคั้นทับทิมต่อเอนไซม์ PON 1 ซึ่งมีความเกี่ยวข้อง HDL และการกระตุ้นการทำงานของไขมัน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งเพศชายและเพศหญิงจำนวนกลุ่มละ 10 คน โดยให้ดื่มน้ำคั้นทับทิมขนาด 50 มล./วัน นาน 4 สัปดาห์ พบว่าน้ำคั้นทับทิมทำให้ระดับ basal serum oxidation stress ลดลง 35% ในขณะที่ความเข้มข้นของสารกลุ่ม thiol ในเลือดเพิ่มขึ้น 25% และพบว่าการทำงานของ HDL ร่วมกับ PON 1 arylesterase, paraoxonase, และ lactonase เพิ่มขึ้นประมาณ 34-45% เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนทำการทดสอบ (baseline level) จากผลการทดลองคาดว่า น้ำคั้นทับทิมอาจช่วยชะลอการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดจากโรคเบาหวานได้ (39)

การศึกษาผลของน้ำคั้นทับทิมต่อภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งเพศชายและเพศหญิงจำนวน 22 คน โดยให้ดื่มน้ำคั้นทับทิมขนาด 40 ก./วัน นาน 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีผลรวม cholesterol, LDL, LDL/HDL และ ผลรวม cholesterol/HDL ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนทำการทดสอบ (40) เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยให้ดื่มน้ำทับทิมขนาด 40 ก./วัน นาน 3 เดือน พบว่าน้ำทับทิมมีแนวโน้มในการลดปริมาณน้ำตาลในเลือด, ผลรวม cholesterol และ LDL เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (41) การศึกษาอัตราส่วนระหว่าง HDL-PON 1/free PON 1 ในห้องปฏิบัติการพบว่า การเสริมน้ำทับทิมที่ระดับ 40 และ 160 μmol of GAE/L สามารถลดการเกิด oxidized ของ HDL ที่ถูกกระตุ้นด้วย $CuSO_4$ ได้ ทำให้ recombinant PON1 (rePON1) จับกับ HDL เป็น HDL-rePON 1 และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของน้ำทับทิม อัตราส่วนระหว่าง HDL-PON 1/free PON 1 จะเพิ่มขึ้นตามเป็นลำดับ และการเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่าง HDL-PON 1/free PON 1 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิด 2 ก่อนดื่มน้ำทับทิมและหลังการดื่มน้ำทับทิมวันละ 50 มล. ก็พบว่า อัตราส่วนระหว่าง HDL-PON 1/free PON 1 เพิ่มสูงขึ้นจาก 8.3±2.1 เป็น 11.6±2.9 จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าน้ำทับทิมสามารถลดการเกิด oxidized ของ HDL และเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกันระหว่าง rePON 1 กับ HDL ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (42)

ผลต่อระบบประสาทและสมอง

การทดสอบในหนูเม้าส์โดยให้กินน้ำคั้นทับทิมในอัตราส่วนความเจือจางที่ 1:40 หรือ 1:20 ด้วยน้ำ ในขนาด 5 มล./วัน พบว่าหนูที่ได้รับน้ำคั้นทับทิมมีปริมาณการสะสมของ amyloid-β ลดลงประมาณ 50% (43) และมีรายงานว่าสารกลุ่ม flavonols จากทับทิมสามารถกระตุ้นการทำงานของ proteasome ทำให้ชะลอความแก่ และการทดสอบกับเซลล์ที่เสื่อมสภาพจากความชรา (senescent fibroblast) พบว่าสามารถฟื้นฟูเซลล์ดังกล่าวได้ (44) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าน้ำทับทิมซึ่งมีสาร polyphenols สูงสามารถลดการทำลายเซลล์ประสาทและสมอง โดยมีผลลดการกระตุ้นเอนไซม์ caspase-3 (45)

ฤทธิ์ป้องกันมะเร็ง

การทดสอบกับเซลล์มะเร็งเต้านมพบว่าสารในกลุ่ม polyphenols ในน้ำคั้นทับทิมหมักสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aromatase ได้ 60-80% ส่วนน้ำคั้นทับทิมหมักความเข้มข้น 100-1,000 มคก./มล. สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ β-17-hydroxysteroid hydrogenase Type 1 ได้ 34-79% และน้ำคั้นสดในรูปของ lyophilized สามารถยับยั้งการออกฤทธิ์เป็น estrogenic ของ 17-β-estradiol ได้ 55% (46)

ผลต่อกระดูก

มีการศึกษาพบว่าสารสกัดผลทับทิมมีผลยั้ง interleukin (IL)-1β ซึ่งทำให้เกิดการสลายของกระดูกอ่อนในผู้ป่วยไขข้ออักเสบ ดังนั้นจึงอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยไขข้ออักเสบ (47)

ฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเพศหญิง

มีรายงานว่าน้ำทับทิมมีฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเพศหญิงซึ่งคาดว่าอาจเป็นสารในกลุ่ม flavonoids คือ kaempferol glycoside และ kaempferol rhamnoside ที่พบในเปลือกผล (48-50)

ฤทธิ์ยับยั้งการจับกันของเกล็ดเลือด

มีรายงานว่าทับทิมทำให้เลือดแข็งตัวช้าและมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ thrombin จึงส่งผลต่อการจับตัวของเกล็ดเลือด (31, 51-52)

ผลต่อระบบสืบพันธุ์

การทดสอบให้หนูแรทที่ถูกกระตุ้นด้วยสารตะกั่วขนาด 0.8 มก./กก. กินน้ำทับทิมขนาด 500 มก./กก. นาน 35 วัน พบว่าหนูสามารถสร้างเชื้ออสุจิได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้กินน้ำทับทิม เนื่องจากน้ำทับทิมสามารถส่งเสริมให้เกิดขบวนการสร้างเชื้ออสุจิอย่างสมบูรณ์ซึ่งมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ ascorbic acid ที่ขนาด 140 มก./กก. (53) การทดสอบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูแรทพบว่า สารสกัด 95% เอทานอลจากผลขนาด 200 มก./กก. ไม่มีฤทธิ์ในการคุมกำเนิดในหนูเพศผู้ และไม่ทำให้เกิดการแท้งในหนูเพศเมีย (54-55)

การทดสอบความเป็นพิษ

การทดสอบความเป็นพิษของสารสารสกัด hydroalcoholic จากผล ในตัวอ่อนของไก่ พบว่าที่ขนาด <0.1 มก./ตัวอ่อน ไม่พบความเป็นพิษ แต่การทดสอบโดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง (intraperitoneal) ของหนูเม้าส์ พบว่าขนาดที่ทำให้สัตว์ตายครึ่งหนึ่ง (LD_{50}) เท่ากับ 731 มก./กก. และเมื่อให้โดยการพ่นเข้าทางโพรง

จมูก (intranasal) ของหนูแรท ในขนาด 0.4 และ 1.2 มก./กก. ไม่พบความเป็นพิษ (56) สารสกัด 95% เอทานอล, อะซีโตน และเมทานอลจากผล ขนาด 200 มก./กก. ไม่เป็นพิษต่อตัวอ่อนของหนูแรท (54, 57) สารสกัดบิวทานอลและน้ำจากผล ขนาด 1.82 ก./กก. ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติกับหนูขาว (58)

การศึกษาความเป็นพิษของสาร punicalagin ในหนูแรท โดยให้หนูกินอาหารที่มีสาร punicalagin ผสมอยู่ในอัตราส่วน 6% เป็นเวลา 37 วัน พบว่ามีผลต่อการกินอาหาร อัตราการเจริญเติบโต และค่า food utility index ซึ่งจะลดลงในเวลา 15 วันแรก แต่ไม่พบความผิดปกติอื่น ๆ การตรวจลักษณะของเนื้อเยื่อตับและไต ไม่พบความเป็นพิษ จึงสรุปได้ว่าสาร punicalagin จากทับทิมไม่มีความเป็นพิษต่อหนู เมื่อทำการทดลองในระยะเวลาสั้น ๆ (59)

ทับทิมทำให้เกิดการแพ้ได้

มีรายงานการเกิดอาการแพ้ในคนที่รับประทานผลสดของทับทิม โดยทำให้เกิดอาการบวมที่ลิ้น (tongue angioedema) (60) และมีรายงานว่าเด็กที่รับประทานเมล็ดทับทิมเกิดอาการหอบหืดชนิดที่ขึ้นกับ IgE (IgE-dependent ashmatic) เมื่อนำผลสดมาทดสอบการแพ้ทางผิวหนังด้วยวิธี prick-by-prick พบว่าให้ผลเป็นบวก (61)

บทสรุป

ทับทิมจัดเป็นไม้มงคลตามความเชื่อของชาวจีน ด้วยผลที่มีสีแดงสด ซึ่งเป็นสีแห่งความมั่งคั่ง ร่ำรวย และโชคลาภ นอกจากเป็นไม้มงคลแล้ว ทับทิมยังถือว่าเป็นผลไม้เพื่อสุขภาพที่มีประโยชน์และมีสรรพคุณทางยามากมาย จากการรวบรวมข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่า ทับทิมมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ลดไขมันและน้ำตาลในเลือด ลดความดันโลหิต ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ และฤทธิ์อื่น ๆ ที่น่าสนใจอีกมากมาย อย่างไรก็ตาม ทับทิมสามารถทำให้เกิดอาการแพ้ได้ ดังนั้นผู้ที่มีประวัติการแพ้ทับทิม หรือแพ้พืชในวงศ์เดียวกับทับทิม ควรหลีกเลี่ยงการใช้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าทับทิมทำให้เลือดแข็งตัวช้าและมีผลต่อการจับตัวของเกล็ดเลือด ดังนั้นผู้ที่ต้องใช้ยา warfarin หรือยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นประจำ ควรหลีกเลี่ยงหรือระมัดระวังการใช้

อ่านข้อมูลเพิ่มเติมของทับทิมได้ใน...

- ทับทิม ผลไม้ลดความดันโลหิต ในจุลสารฯ ฉบับ 41(4) กรกฎาคม 2567
- ทับทิมกับโรคเบาหวาน ในจุลสารฯ ฉบับ 31(4) กรกฎาคม 2557
- ทับทิมกับโรคหลอดเลือดแข็งตัว ในจุลสารฯ ฉบับ 21(2) มกราคม 2547

เอกสารอ้างอิง

1. Mavlyanov SYI SM, Karimdzhanov AK, Ismalov AI. Polyphenols of the fruits of some varieties of pomegranate growing in Uzbekistan. Chem Nat Compd. 1997;33(1):98-9.
2. Linus U. Opara MRA-A, Yusra S. Al-Shuaibi. Physico-chemical properties, vitamin C content and antimicrobial properties of pomegranate fruit (*Punica granatum* L.). Food Bioprocess Technol. 2009;2:315-21.
3. Swatsitang P. รายงานการวิจัยเรื่อง Phenolic antioxidants in fruits. สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ, 2000.
4. Ramulu P, Rao RU. Total, insoluble and soluble dietary fiber contents of Indian fruits. J Food Comp Anal. 2003;16:677-85.
5. Reddy CVK, Raghunath M. Antioxidant activity of fresh and dry fruits commonly consumed in India. Food Res Inter. 2010;43(1):285-8.
6. Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Hol-croft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. J Agric Food Chem. 2000;48(10):4581-9.
7. Akay F, Yildiz F. Estimation of total antioxidant capacity of pomegranate, apricot, caper, eggplant and oils. RSC. 2001;269:368-70.
8. Bente H, Kari H, Mari CWM, Ingrid B, et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. J Nutr. 2002;132(3):461-71.
9. Guo C, Yang J, Li Y, Xu J, Wei J, Jiang Y. Antioxidant capacity of different parts of fruits determined by PRAP assay. Zhongguo Gonggong Weisheng. 2003;19(7):841-3.
10. Hajimahmoodi M, Oveisi MR, Sadeghi N, Jannat B, Davoodabadi E. Antioxidant activities of *Punica granatum* as determined by FRAP assay method. Planta med. 2006;72:186.
11. Rozenberg O, Howell A, Aviram M. Pomegranate juice sugar fraction reduces macrophage oxidative state, whereas white grape juice sugar fraction increases it. Atherosclerosis. 2006;188(1):68-76.
12. Ignarro LJ, Byrns R, Sumi D, de Nigris F, Napoli C. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhance the biological actions of nitric oxide. Nitric Oxide. 2006;15(2):93-102.
13. Ricci D, Giamperi L, Bucchini A, Fraternale D. Antioxidant activity of *Punica granatum* fruits. Fitoterapia. 2006;77(4):310-2.

14. Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. Macrophage paraoxonase 2 (PON2) expression is up-regulated by pomegranate juice phenolic anti-oxidants via PPARγ and AP-1 pathway activation. Atherosclerosis. 2007;195(2):313-21.
15. Seffram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M, Heber D. Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. J Agric Food Chem. 2008;56:1415-22.
16. Mousavinejad G, Emam-Djomeh Z, Rezaei K, Khodaparast MHH. Identification and quantification of phenolic compounds and their effcts on antioxidant activity in pomegranate juice of eight Iranian cultivars. Food Chem. 2009;115(4):1274-8.
17. Cam M, Hisil Y, Durmaz G. Classification of eight pomegranate juices based on antioxidant capacity measured by four methods. Food Chem. 2009;112:721-6.
18. Pande G, Akoh CC. Antioxidant capacity and lipid characterization of six Georgia-grown pomegranate cultivars. J Agric Food Chem. 2009;57:9427-36.
19. Tezcan F, Gueltekin-Oezgueven M, Diken T Oezcelik B, Erim FB. Antioxidant activity and total phenolic, organic acid and sugar content in commercial. Food Chem. 2009;115(3):873-7.
20. Schwartz E, Tzulker R, Glazer I, Bar-Ya'akov I, et al. Environmental conditions affect the color, taste and antioxidant capacity of 1 1 pomegranate. J Agric Food Chem. 2009;57(19):9197-209.
21. Abudula R, Aisa A, Zhong J, Luo Y. Extraction and purification of *Punica granatum* total phenols with antibacterial, antioxidant, antifungal and anticancer activities for treating gynecological diseases. Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu 2009;CN101428047.
22. Jayakumar R, Kanthimathi MS. Inhibitory effect of fruit extracts on nitric oxide-induced proliferation in MCF-7cells. Food Chem. 2011; 126:956-960.
23. Faria A, Monteiro R, Mateus N, Azevedo I, Calhau C. Effect of pomegranate (*Punica granatum*) juice intake on hepatic oxidative stress. Eur J Nutr. 2007;46(5):271-8.
24. Eltahawy N, Abunour S, Elsonbaty S. Effectiveness of *Punica granatum* juice in ameliorating oxidative damage and ultrastructural change in paneth cells of rat intestine. J Pharm Biol Sci. 2012;4:25-31.
25. Xu J, Guo C, Yang J, Wei J, et al. Intervention of antioxidant system function of aged rats by giving fruit juices with different antioxidant capacities. Zhonghua Yufang Yixue Zazhi. 2005;39(2):80-3.

26. Zhou B, Liu C, Wu Y, Wu Z, Li X, Zhang J. Protection of rat liver microsomal against lipid peroxidation by *Punica granatum* L. extract. Zhongguo Yaoxue Zazhi. 2006;41(24):1864-5.
27. Kumar-Roine S, Matsui M, Reybier K, Darius HT, Chinain M, Pauillac S, Laurent D. Ability of certain plant extracts traditionally used to treat ciguatera fish poisoning to inhibit nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages. J Ethnopharmacology. 2009;123:369-77.
28. de Nigris F, Williams-Ignarro S, Lerman LO, Crimi E, et al. Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(13):4896-901.
29. de Nigris F, Williams-Ignarro S, Sica V, Lerman LO, et al. Effects of pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis. Cardiovascular Res. 2007;73(2):414-23.
30. de Nigris F, Williams-Ignarro S, Botti C, Sica V, et al. Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein downregulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells. Nitric Oxide. 2006;15(3):259-63.
31. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. Am J Clin Nutr. 2000;71(5):1062-76.
32. Kaplan M, Hayek T, Raz A, Coleman R, et al. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. J Nutr. 2001;131(8):2082-9.
33. Aviram M, Dornfeld L. Antioxidant pomegranate extracts for treatment of atherosclerosis. PCT Int Appl WO. 2000;56:177.
34. Betanzos-Cabrera G, Guerrero-Solano JA, Martinez-Perez MM, Calderon-Ramos ZG, Belefant-Miller H, Cancino-Diaz JC. Pomegranate juice increases levels of paraoxonase1 (PON1) expression and enzymatic activity in streptozotocin induced diabetic mice fed with a high-fat diet. Food Res Inter. 2011;44:1381-85.
35. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. Atherosclerosis. 2001;158(1):195-8.
36. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmed S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering endothelial function improving,

hypolipidemic and anti-inflamatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. Phytother Res. 2014;28:193-9.

37. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. Clin Nutr. 2004;23(3):423-33.
38. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. Am J Cardiol. 2005; 96(6):810-4.
39. Rock W, Rosenblat M, Miller-Lotan R, Levy AP, Elias M, Aviram M. 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. 2008; 56(18):8704-13.
40. Esmaillzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. J Med Food. 2004;7(3):305-8.
41. Rashidi AA, Jafari-Menshadi F, Zinsaz A, Sadafi Z. Effect of concentrated pomegranate juice consumption on glucose and lipid profile concentration in type 2 diabetic patients. Zahedan J Research in Medical Science. 2013;15:40-42.
42. Fuhrman B, Volkova N and Aviram M. Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxonase-1 binding to high-density lipoprotein: studies *in vitro* and in diabetic patients. Nutrition. 2010;26:359-366.
43. Hartman RE, Shah A, Fagan AM, Schwetye KE, et al. Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis 2006;24(3):506-15.
44. Chondrogianni N, Chinou I, Vassilatou K, Gonos ES. Identification of natural compounds that promote proteasome activation and confer lifespan extension. Planta Med 2009;75:550566.
45. West T, Atzeva M, Holtzman DM. Pomegranate polyphenols and resveratrol protect the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. Development Neuroscience 2007;29(4-5):363-72.
46. Kim ND, Mehta R, Yu W, Neeman I, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002;71(3):203-17.

47. Ahmed S, Wang N, Bin Hafeez B, Cheruvu VK, Haqqi TM. *Punica granatum* L. extract inhibits IL-1β-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kB in human chondrocytes *in vitro*. J Nutr. 2005;135;(9):2096-102.
48. Arao Y, Kanamori N, Kikkawa E, Otsuka H, et al. A two-step screening method, using estrogen receptor-mediated transactivation, to measure estrogenicity in edible plants. Food Chem. 2007;104(3):1288-94.
49. Maru I, Ohnishi J, Yamaguchi S, Oda Y, Kakehi K, Ohta Y. An estrogen-like activity in pomegranate juice. Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi. 2001;48(2):146-9.
50. van Elseijk DA, Schobel UP, Lansky EP, Irth H, van der Greef J. Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry. Phytochemistry. 2004;65:233-41.
51. Cuccioloni M, Mozzicafreddo M, Sparapani L, Spina M, Eleuteri AM, Fioretti E, Angeletti M. Pomegranate fruit components modulate human thrombin. Fitoterapia. 2009;80:301-5.
52. Polagruto JA, Schramn DD, Wang-Polagruto J, Lee L, Keen CL. Effect of flavonoid-rich beverages on prostacyclin synthesis in humans and human aortic endothelial cells: association with ex vivo platelet function. J Med Food. 2003;6(4)301-8.
53. Leiva KP, Rubio J, Peralta F, Gonzales F. Effect of *Punica granatum* (pomegranate) on sperm production in male rats treated with lead acetate. Toxicol Mech Methods. 2011; 21:495-502.
54. Prakash AO, Mathur R. Screening of Indian plants for antifertility activity. Indian J Exp Biol. 1976;14(5):623-6.
55. Runnebaum BRT, Kiesel L, Prakash AO. Biological evaluation of some medicinal plant extracts for contraceptive efficacy in females. Future aspects in contraception. Part 2. Female contraception. Boston:MTP Press. 1984:115-28.
56. Vidal A, Fallarero A, Pena BR, Medina ME, et al. Studies on the toxicity of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. J Ethnopharmacol. 2003;89(2-3):295-300.
57. Prakash AO SS, Mathur S, Saxena V, Mathur R. Evaluation of some indigenous plants for anti-implantation activity in rats. Probe. 1986;25(2):151-5.
58. Desta B. Ethiopian traditional herbal drugs. Part III: Anti-fertility activity of 70 medicinal plants. J Ethnopharmacol. 1994;44(3):199-209.
59. Cerda B, Ceron JJ, Tomas-Barberan FA, Espin JC. Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. J Agric Food Chem. 2003;51(11):3493-501.

60. Igea JM, Cuesta J, Cuevas M, Elias LM, et al. Adverse reaction to pomegranate ingestion. Allergy. 1991;46(6):472-4.
61. Gaig P, Botey J, Gutierrez V, Pena M, Eseverri JL, Marin A. Allergy to pomegranate (*Punica granatum*). Allergy. 1999;54(3):287-8.