



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU MENCIT *Balb/c* YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Oleh :

Hawwin Elina Arizka

NIM 122210101039

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER

2016



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU MENCIT *Balb/c* YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

SKRIPSI

diajukan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

Hawwin Elina Arizka

NIM 122210101039

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER

2016

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Uman Rif'an, Ibunda Nafidhatul Himmah dan Saudaraku Salman Alfarisi dan Rifdatun Nabihah Roudlo, serta keluargaku tercinta yang telah memberikan curahan kasih sayang, bimbingan, dukungan, doa, dan segalanya yang tiada henti;
2. Bapak dan ibu guru yang telah membagikan ilmu dan pengetahuannya tanpa pamrih sejak di bangku taman kanak-kanak sampai di perguruan tinggi;
3. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTO**

“Man Jadda Wa Jada”

(Barang siapa yang bersungguh-sungguh, maka akan berhasil)

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah : 6)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hawwin Elina Arizka

NIM : 122210101039

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul : “PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU MENCIT YANG DIPAPAR ASAP ROKOK” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali pengutipan substansi yang telah disebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada instansi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pertanyaan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 28 Juni 2016

Yang menyatakan,

Hawwin Elina Arizka

122210101039

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA (*Phoenix dactylifera*)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU MENCIT YANG  
DIPAPAR ASAP ROKOK**

Oleh :

Hawwin Elina Arizka

NIM 122210101039

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : Fransiska Maria C., S.Farm., Apt., M.Farm.

Dosen Pembimbing Anggota : Diana Holiday, S.F., Apt., M.Farm.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU MENCIT YANG DIPAPAR ASAP ROKOK” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Selasa, 28 Juni 2016

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing:

Pembimbing Utama,



Fransiska Maria C., S.Farm., Apt., M.Farm.

NIP 198404062009122008

Pembimbing Anggota,



Diana Holiday, S.F., Apt., M.Farm.

NIP 197812212005012002

Tim Penguji:

Penguji I,



Endah Puspitasari, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 198107232006042002

Penguji II,



Indah Purnama S., S.Si., M.Farm., Apt.

NIP.198304282008122004

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP. 197604142002122001

## RINGKASAN

**Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit *Balb-c* yang Dipapar Asap Rokok;** Hawwin Elina Arizka; 122210101039; 2016; 40 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Merokok telah menjadi gaya hidup masyarakat dan setiap tahun jumlah perokok cenderung meningkat. Jumlah perokok di dunia pada tahun 1999 mencapai 1,1 miliar orang dan pada tahun 2025 diperkirakan mencapai 1,6 miliar orang. Merokok dapat mengganggu kesehatan seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan kanker paru. Asap rokok mengandung bahan-bahan kimia berbahaya seperti nikotin, tar dan karbon monoksida yang dapat memicu terbentuknya radikal bebas. Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan pada organ, salah satunya adalah organ paru yang ditandai diantaranya oleh infiltrasi sel radang, edema paru dan kerusakan sel penyusun paru.

Buah kurma merupakan salah satu sumber antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat radikal bebas. Hal ini diduga karena buah kurma mengandung senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan, diantaranya adalah karoten, flavonoid, dan asam fenolik. Ekstrak buah kurma diketahui memiliki aktivitas antioksidan seperti dapat menurunkan radikal DPPH, superoksida dan hidroksil serta menghambat peroksidasi lemak dan oksidasi protein. Buah kurma dapat dikonsumsi dalam bentuk sari buah kurma. Sari buah kurma mempunyai kapasitas total antioksidan sebesar 752,9  $\mu\text{g ascorbic acid equivalent antioxidant (AAE/g)}$ . Penelitian tentang aktivitas antioksidan dari sari buah kurma sebagai mekanisme proteksi dari radikal bebas yang dapat merusak organ dalam tubuh masih terbatas. Hal inilah yang mendasari penulis untuk meneliti efek proteksi sari buah kurma terhadap organ dalam tubuh.



Jenis penelitian ini adalah penelitian *true experimental laboratories* dengan rancangan *post test only-control group design*. Dua puluh empat ekor mencit jantan balb-c dibagi dalam 6 kelompok yaitu kelompok normal ( $K_N$ ), kontrol negatif ( $K_{(-)}$ ), kontrol positif ( $K_{(+)}$ ), perlakuan dosis I ( $K_1$ ), perlakuan dosis II ( $K_2$ ), dan perlakuan dosis III ( $K_3$ ). Setiap hari, empat ekor mencit dalam tiap kelompok ditempatkan pada *smoking chamber* dan dipapar asap rokok satu batang/hari melalui *smoking pump*. Tiga puluh menit setelah pemaparan,  $K_{(-)}$  diberikan akuades,  $K_{(+)}$  diberikan vitamin C 60 mg/kgBB,  $K_1$  diberikan sari buah kurma dosis 5 ml/kgBB,  $K_2$  diberikan sari buah kurma dosis 10 ml/kgBB, dan  $K_3$  diberikan sari buah kurma dosis 20 ml/kgBB secara per oral, sedangkan  $K_N$  dipapar dengan udara luar kemudian diberikan akuades. Pada hari ke-15, mencit dikorbankan dan diambil jaringan parunya untuk pemeriksaan histopatologi.

Data yang didapat berupa skor kerusakan paru dengan pengamatan meliputi infiltrasi sel radang, edema paru dan kerusakan sel penyusun paru yang dikategorikan dalam 4 kriteria. Kriteria tersebut adalah normal, kerusakan ringan, kerusakan sedang, dan kerusakan berat. Skor kerusakan paru tertinggi pada kelompok kontrol negatif dengan kriteria sedang, sedangkan kelompok lainnya masuk dalam kriteria normal. Data yang didapatkan dianalisis menggunakan *Kruskall Wallis* dan dilanjutkan uji *Post Hoc* dengan *Mann Whitney*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian sari buah kurma terhadap gambaran histopatologi paru mencit yang dipapar asap rokok ( $p < 0,05$ ).

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul: “PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU MENCIT YANG DIPAPAR ASAP ROKOK”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Ibu Fransiska Maria C., S.Farm., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Utama, dan Ibu Diana Holiday, S.F., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga serta perhatiannya untuk memberikan ilmu, bimbingan, dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini;
3. Ibu Endah Puspitasari S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Indah Purnama S., S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah sabar dalam mengarahkan dan membimbing penulis selama menempuh studi;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis selama menempuh studi;
6. Bapak Dandik Widayat, S.Pd., S.KM., MM. yang telah membantu membuat preparat di laboratorium SMK Kesehatan TPA Jember

7. Ibu dr. Heriyawati, Sp.PA yang telah membantu membimbing dalam analisis pemeriksaan histopatologi paru di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;
8. Ayahanda Uman Rif'an, Ibunda Nafidhatul Himmah dan Saudaraku Salman Alfarisi dan Rifdatun Nabihah Roudlo, serta keluargaku tercinta yang telah memberikan curahan kasih sayang, bimbingan, dukungan, doa, dan segalanya yang tiada henti;
9. Mbak Indri dan Mbak Dini selaku teknisi di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi atas segala bantuan yang diberikan untuk menyelesaikan penelitian ini.
10. Rekan kerja dalam penelitian ini, Wahyu dan Radita, yang telah memberikan bantuan, dukungan, semangat dan kerjasama terbaik dalam penelitian ini.
11. Sahabatku, Uswatun Asihtha, atas segala dukungan, bantuan, dan semangat selama menempuh studi ini'
12. Sahabat-sahabatku "Sekawan" (Aulia, Winda, Ika, Siti, Kinan), Nurul, Dewi, atas segala dukungan dan bantuan selama menempuh studi;
13. Keluarga besar Petrok Rolas FF UNEJ 2012 atas, persaudaraan, semangat dan doa kalian;
14. Guru-guruku yang terhormat mulai dari taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi atas ilmu yang telah diberikan;
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung atas bantuan dan kerjasamanya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini bisa bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, 28 Juni 2016

Penulis

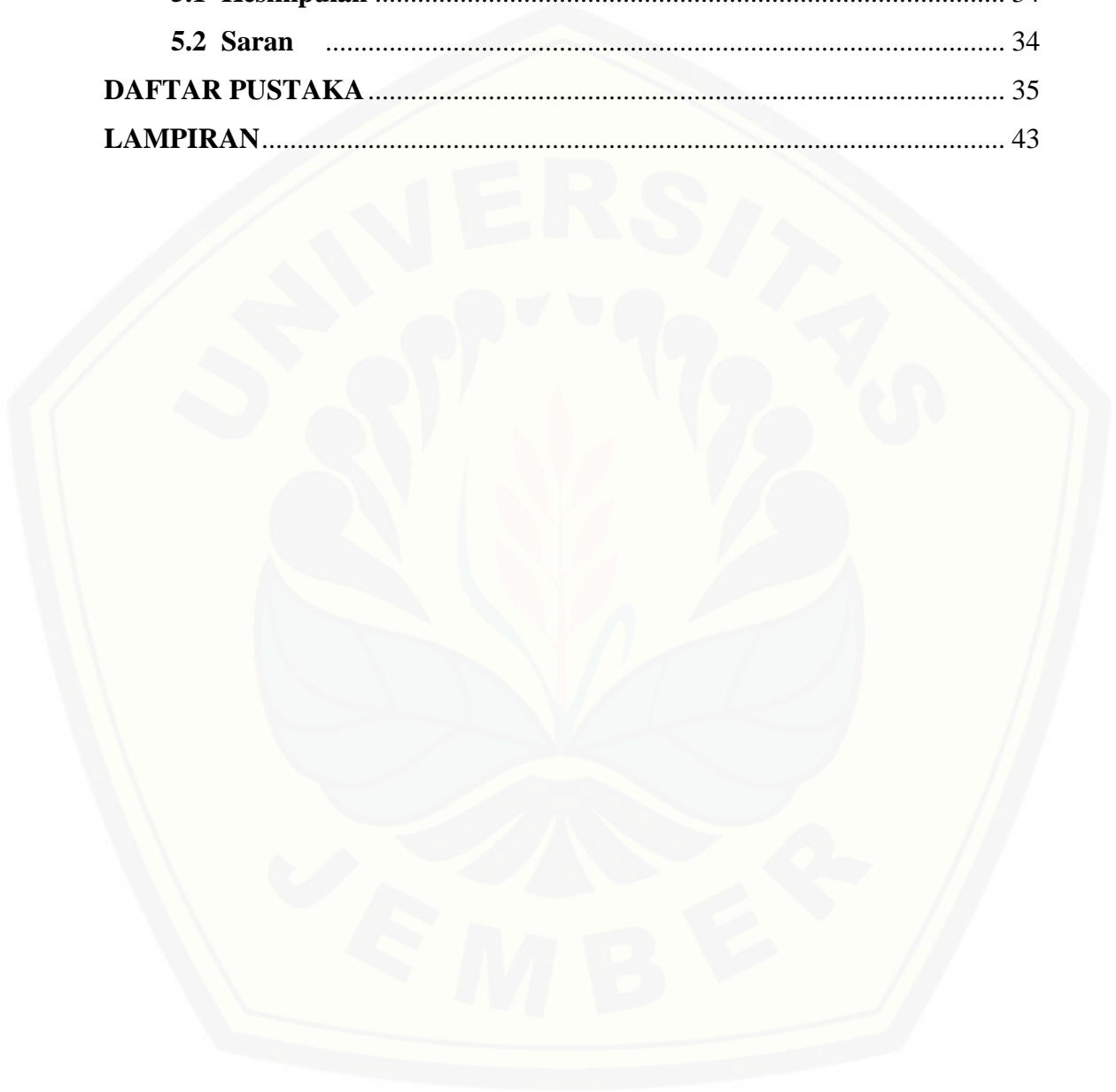


**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xviii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang Masalah</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>2.1 Tinjauan Tentang Asap Rokok</b> .....	6
<b>2.2 Tinjauan tentang Paru</b> .....	8
3.1.1 Anatomi Paru .....	8
3.1.2 Histologi Paru .....	9

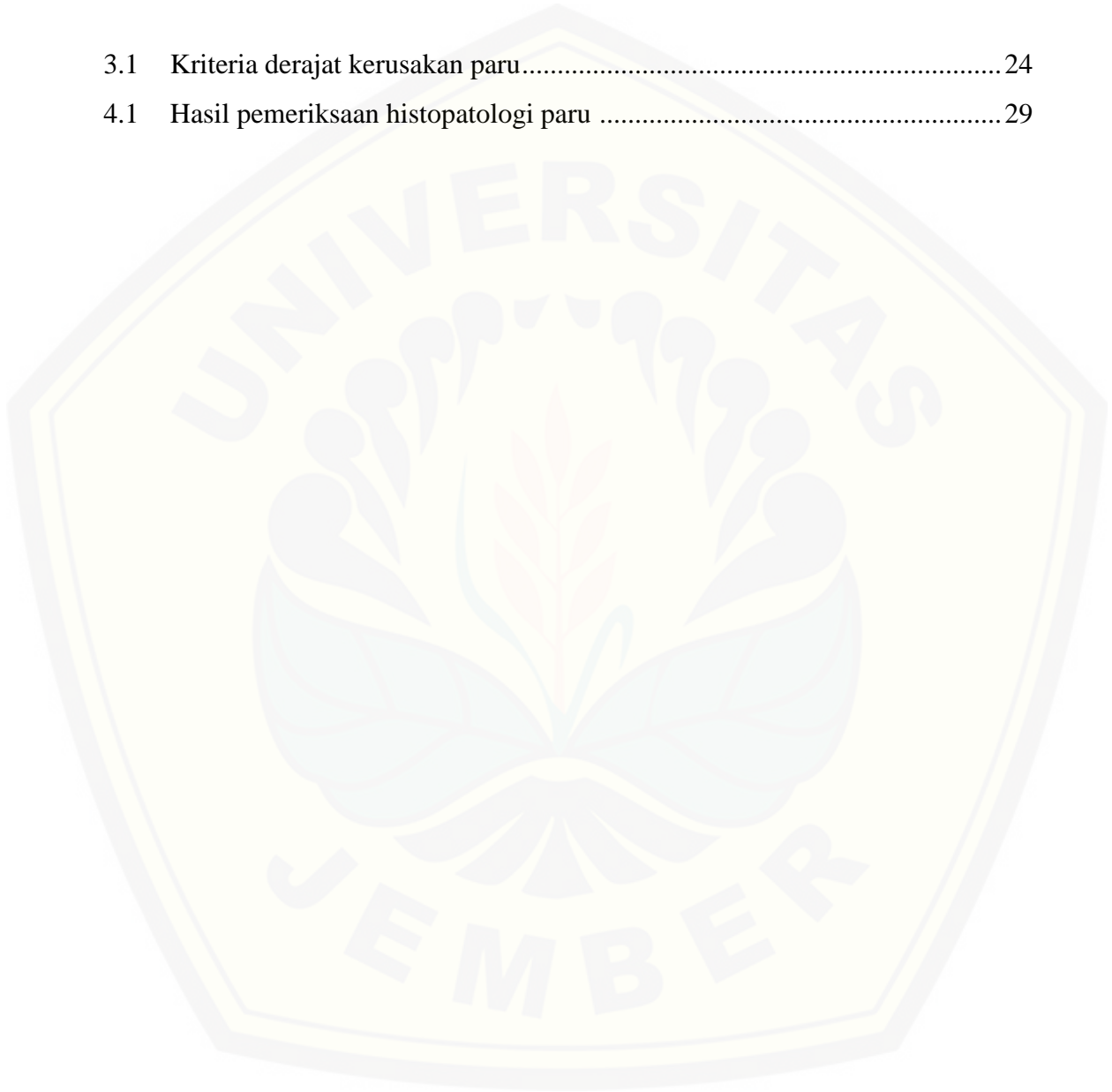
3.1.3 Fisiologi paru .....	12
3.1.4 Hubungan asap rokok dengan paru .....	13
<b>2.3 Tinjauan Tentang Radikal Bebas .....</b>	<b>16</b>
<b>2.4 Tinjauan Tentang Antioksidan .....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 Tinjauan Tentang Buah Kurma.....</b>	<b>19</b>
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian.....</b>	<b>22</b>
3.1.1 Jenis Penelitian.....	22
3.1.2 Tempat Penelitian.....	22
3.1.3 Waktu Penelitian .....	22
<b>3.2 Rancangan Penelitian.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3 Jumlah Sampel.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4 Alat dan Bahan Penelitian .....</b>	<b>21</b>
3.4.1 Alat.....	21
3.4.2 Bahan.....	21
<b>3.5 Variabel Penelitian .....</b>	<b>22</b>
3.5.1 Variabel Bebas .....	22
3.5.2 Variabel Terikat .....	22
3.5.3 Variabel Terkendali.....	22
<b>3.6 Definisi Operasional .....</b>	<b>22</b>
<b>3.7 Prosedur .....</b>	<b>23</b>
3.7.1 Penyiapan Hewan Coba .....	23
3.7.2 Pengenceran Sari Buah Kurma .....	23
3.7.3 Perlakuan Hewan Coba.....	23
3.7.4 Pembuatan Preparat dan Pemeriksaan Histopatologi Paru .....	24
<b>3.8 Analisis Data .....</b>	<b>24</b>
<b>3.9 Alur Penelitian .....</b>	<b>25</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>26</b>
<b>4.1 Hasil dan Analisis Data .....</b>	<b>26</b>

<b>4.2 Pembahasan</b> .....	30
<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....	34
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	34
<b>5.2 Saran</b> .....	34
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	35
<b>LAMPIRAN</b> .....	43



**DAFTAR TABEL**

3.1	Kriteria derajat kerusakan paru.....	24
4.1	Hasil pemeriksaan histopatologi paru .....	29





**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Anatomi paru .....	8
2.2 Struktur histologi paru .....	10
2.3 Struktur histologi alveolus .....	12
2.4 Gambaran perbandingan histologi paru normal dan histopatologi paru Akibat asap rokok .....	15
3.1 Skema rancangan penelitian .....	20
3.2 Kerangka kerja percobaan .....	25
4.1 Gambaran histopatologi organ paru hewan uji dengan pewarnaan <i>hematoxylin-eosin</i> perbesaran 100x.....	27
4.2 Gambaran histopatologi organ paru hewan uji dengan pewarnaan <i>hematoxylin-eosin</i> perbesaran 400x.....	28

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
A. Perhitungan dosis bahan uji yang diberikan pada hewan coba.....	41
B. Perhitungan pengenceran bahan uji .....	42
C. Skor pengamatan histopatologi organ paru.....	43
D. Hasil analisis data.....	45
E. Dokumentasi .....	52
F. Surat pernyataan.....	53

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Merokok telah menjadi gaya hidup masyarakat dan setiap tahun jumlah perokok cenderung meningkat. Menurut survei oleh *World Health Organization* (WHO), jumlah perokok di dunia pada tahun 1999 mencapai 1,1 miliar orang dan pada tahun 2025 diperkirakan mencapai 1,6 miliar orang (The World Bank, 1999). Sebagian besar perokok berasal dari negara berkembang dan golongan sosial ekonomi rendah, salah satunya dari negara Indonesia. Pada tahun 2007, Indonesia menempati peringkat ketiga dengan jumlah perokok terbesar di dunia (World Health Organization, 2008). Di Indonesia, jumlah perokok aktif usia  $\geq 15$  tahun mencapai 36,3% dengan proporsi perokok pria sebesar 64,9% dan wanita sebesar 2,1% serta anak usia 10-14 tahun sebesar 1,4% pada tahun 2013 (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013). Tingginya jumlah perokok aktif berbanding lurus dengan jumlah perokok pasif (*second hand smoke*). Hal ini dikarenakan sekitar 61% perokok aktif merokok di lingkungan yang tidak jauh dari orang-orang terdekat yang sebenarnya tidak merokok (Eriksen *et al.*, 2015).

Merokok dapat mengganggu kesehatan. Hal ini telah dibuktikan dari penelitian epidemiologi tentang efek merokok. Beberapa diantaranya adalah dapat meningkatkan risiko terkena penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Laniado-Laborin, 2009), kanker seperti kanker paru, kanker esofagus, kanker mulut (Sitepoe, 2000) dan penyakit kardiovaskuler lainnya (Barnoya & Glantz, 2005). Sekitar 80% kasus kematian kanker paru disebabkan karena merokok (Eriksen *et al.*, 2015). Asap rokok terdiri atas asap rokok primer dan asap rokok sekunder. Asap rokok primer merupakan asap rokok yang dihirup langsung oleh perokok tersebut sedangkan asap rokok

sekunder merupakan asap yang disebarkan ke udara bebas dan dihirup oleh orang lain. Asap rokok sekunder menyebabkan seseorang menjadi perokok pasif (Sitepoe, 2000). Perokok pasif juga dapat mengalami gangguan kesehatan, salah satunya adalah kanker paru. Seorang perempuan yang menjadi perokok pasif berisiko lebih tinggi untuk mengidap kanker paru dibandingkan dengan mereka yang tidak terpajan asap rokok (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).

Asap rokok mengandung bahan-bahan kimia berbahaya seperti nikotin, tar dan karbon monoksida yang dapat memicu terbentuknya radikal bebas. Hal tersebut menyebabkan munculnya berbagai efek negatif dari merokok (Vart *et al.*, 2004). Peningkatan radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif yang dapat menginduksi kerusakan pada protein, DNA, dan lipid. Hal ini dapat mendorong terjadinya kerusakan pada beberapa organ vital dalam tubuh, seperti pada paru (Rahman & Adcock, 2006). Radikal bebas dapat menyebabkan aktivasi mediator inflamasi. Aktivasi tersebut merangsang neutrofil dan sel-sel inflamasi lainnya bermigrasi ke jaringan paru khususnya pada alveolus (Vart *et al.*, 2004). Radikal bebas juga dapat menyebabkan inaktivasi  $\alpha$ -1 antitripsin sehingga terjadi degradasi jaringan paru (Kumar *et al.*, 2013). Asap rokok juga menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi peningkatan cairan interstitial di alveolus (Lundberg *et al.*, 1983).

Senyawa yang dapat menghambat radikal bebas disebut antioksidan (Winarsi, 2007). Antioksidan beraksi melalui berbagai mekanisme kerja, diantaranya adalah reduksi radikal bebas, membentuk kelat dengan senyawa logam katalitik, dan menangkap oksigen. Peningkatan radikal bebas dalam tubuh membutuhkan senyawa antioksidan dari luar. Senyawa yang dapat berfungsi sebagai antioksidan diantaranya adalah  $\beta$ -karoten, vitamin E, vitamin C, likopen (Stahl & Sies, 1997).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antioksidan adalah tanaman kurma (*Phoenix dactylifera*). Bagian yang sering digunakan dari tanaman kurma adalah buahnya. Buah kurma memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Vayalil, 2012). Hal ini diduga karena buah kurma mengandung senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan, diantaranya adalah karoten, flavonoid, dan asam fenolik (Al-Farsi *et al.*,

2005; Biglari *et al.*, 2008). Hingga saat ini, banyak penelitian yang telah dilakukan untuk menguji aktivitas antioksidan dari ekstrak buah kurma. Menurut Vayalil (2002), ekstrak air buah kurma dapat menurunkan kadar radikal bebas superoksida (dosis 0,8 mg/ml) dan hidroksil (dosis 2,2 mg/ml) hingga 50% dari konsentrasi awal. Ekstrak ini juga dapat menghambat 50% peroksidasi lemak dan oksidasi protein. Penelitian lain yang dilakukan oleh Al-Farsi *et al.* (2005) menyebutkan bahwa ekstrak buffer fosfat buah kurma memiliki kapasitas absorbansi radikal oksigen sebesar 11.687-20.604  $\mu\text{mol Trolox equivalents per gram (TE/g)}$ . Angka tersebut jauh lebih besar jika dibandingkan dengan ekstrak buah lain seperti *bilberry* dan *elderberry* yang hanya sebesar 2.646-2.221  $\mu\text{mol Trolox equivalents per gram (TE/g)}$ . Menurut Saleh *et al.* (2011), ekstrak buah kurma dari Saudi Arabia (Ajwa, Sukkari dan Khalas) kaya sumber antioksidan hidrofilik dan sifat reduksi ini dihubungkan dengan adanya kandungan polifenol dalam buah kurma khususnya flavanol.

Beberapa penelitian di atas menunjukkan bahwa ekstrak buah kurma memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Dewasa ini di pasaran, buah kurma banyak diproduksi dalam bentuk sari buah kurma. Dalam bentuk ini, buah kurma lebih praktis dalam pengkonsumsiannya dan setiap orang dapat membuatnya sendiri dengan lebih mudah. Penelitian tentang aktivitas antioksidan dari sari buah kurma sebagai mekanisme proteksi dari radikal bebas yang dapat merusak organ dalam tubuh masih terbatas jika dibandingkan dengan pengujian tentang aktivitas antioksidan dari ekstrak buah kurma. Penelitian yang baru ada adalah penelitian yang dilakukan oleh Hardinsyah *et al.* (2013) di mana penelitian tersebut menyatakan bahwa sari buah kurma mempunyai kapasitas total antioksidan sebesar 752,9  $\mu\text{g ascorbic acid equivalent antioxidant (AAE)/g}$ .

Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk menguji aktivitas antioksidan dari sari buah kurma yang dihubungkan pada efek proteksi terhadap organ dalam tubuh. Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah kurma terhadap gambaran histopatologi paru mencit *Balb/c* setelah mendapat paparan asap rokok.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian sari buah kurma dapat berpengaruh terhadap gambaran histopatologi paru mencit *Balb/c* yang dipapar asap rokok ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian sari buah kurma pada dosis 5, 10 dan 20 ml/kgBB terhadap perbedaan gambaran histopatologi paru mencit *Balb/c* yang dipapar asap rokok ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah kurma terhadap gambaran histopatologi paru mencit *Balb/c* yang dipapar asap rokok.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah kurma pada dosis 5, 10 dan 20 ml/kgBB terhadap perbedaan gambaran histopatologi paru mencit *Balb/c* yang dipapar asap rokok.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait potensi sari buah kurma dalam pengembangan produk herbal sebagai pencegahan terhadap kerusakan paru akibat asap rokok dan dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Tentang Asap Rokok

Rokok adalah silinder dari kertas berukuran panjang antara 70-120 mm (bervariasi tergantung negara) dengan diameter sekitar 10 mm yang berisi hasil olahan tembakau yang dihasilkan dari *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*, dan spesies lainnya atau sintetisnya yang mengandung nikotin dan tar dengan atau tanpa bahan tambahan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012). Rokok berdasarkan bahan baku atau isi terbagi dalam kategori: 1) rokok putih, yaitu rokok dengan bahan baku hanya dari daun tembakau yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu; 2) rokok kretek, yaitu rokok dengan bahan baku berupa daun tembakau dan 30-40% cengkeh yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu (Guidotti *et al.*, 1989); 3) rokok klembak, yaitu rokok dengan bahan baku berupa daun tembakau, cengkeh, dan kemenyan yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu (Sitepoe, 2000).

Merokok adalah kegiatan membakar tembakau baik menggunakan rokok maupun menggunakan pipa lalu dihirup asapnya kemudian menelan atau menghembuskannya keluar melalui mulut atau hidung sehingga dapat juga terhirup oleh orang disekitarnya (Sari *et al.*, 2003). Temperatur pada sebatang rokok yang sedang dibakar adalah 900°C untuk ujung rokok yang dibakar dan 30°C untuk ujung rokok yang terselip di antara bibir perokok. Terdapat dua komponen dari asap rokok yang dihirup yaitu komponen yang lekas menguap berupa gas sejumlah 85% dan sisanya berupa partikel yang merupakan hasil dari kondensasi gas. Komponen gas terdiri dari karbon monoksida, karbon dioksida, benzena, amoniak, formaldehid, hidrosianida, dan lain-lain, sedangkan komponen partikel terdiri dari nikotin, nitrosamin, N nitrosornikotin, poliskiklik hidrokarbon, logam berat, dan karsinogenik amin (Sitepoe, 2000) .

Asap rokok yang dihirup melalui mulut disebut asap rokok primer, sedangkan asap rokok yang terbentuk pada ujung rokok yang terbakar serta asap rokok yang dihembuskan ke udara oleh perokok disebut asap rokok sekunder. Asap rokok sekunder menyebabkan seseorang menjadi perokok pasif (Husaini, 2007). Asap rokok mengandung lebih dari 4000 jenis bahan kimia berbahaya dalam rokok dengan berbagai mekanisme kerja terhadap tubuh (Fowles & Bates, 2000).

Bahan-bahan kimia yang terkandung dalam rokok diantaranya:

a) Nikotin

Nikotin merupakan bahan alkaloid toksik berupa senyawa pirolidin yang berasal dari daun kering tembakau (Sweetman, 2009). Penyerapan dari nikotin dipengaruhi oleh pH lingkungannya. Pada pH netral atau basa maka nikotin berbentuk non-ionik dan dapat melalui membran seperti pada epitel paru, mukosa oral, hidung, dan kulit. Nikotin pada asap rokok akan mudah terabsorpsi ke paru karena area permukaan aveoli yang luas dan saluran udara kecil serta disolusi nikotin pada cairan yang membungkus lapisan epitel paru karena mempunyai pH fisiologis (pH 7,4). Sedangkan jika pH bersifat asam maka nikotin berbentuk ion dan lebih sulit untuk menembus membran seperti pada lambung (Karaconji, 2005). Jumlah nikotin yang dihirup dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu kualitas rokok, jumlah tembakau setiap batang rokok, dalamnya hirupan, lamanya hirupan, dan menggunakan filter rokok atau tidak (Sitepoe, 2000).

Nikotin bersifat adiktif sehingga dapat menyebabkan seseorang menghisap rokok secara terus-menerus. Nikotin dapat meningkatkan tekanan darah dan denyut jantung, kontraksi otot jantung seperti dipaksa, pemakaian oksigen bertambah, aliran darah pada pembuluh darah koroner bertambah, dan vasokonstriksi pembuluh darah perifer. Nikotin juga dapat meningkatkan kadar gula darah, kadar asam lemak bebas, kolestrol LDL, meningkatkan agregasi sel pembekuan darah, dan bersifat toksik terhadap jaringan saraf (Sitepoe, 2000).

b) Tar

Tar adalah massa partikulat bebas nikotin sejenis cairan kental berwarna coklat atau hitam yang berasal dari tembakau, cengkeh, pembalut rokok, dan bahan organik



lainnya (Sitepoe, 2000). Fraksi partikulat dari asap rokok mengandung banyak senyawa karsinogen seperti logam, *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), dioksin dan beberapa nitrosamin non-volatil (Fowles & Bates, 2000). Ketika rokok dihisap, tar masuk ke dalam rongga mulut sebagai uap padat asap rokok kemudian menjadi padat setelah dingin. Akibatnya, tar dapat membentuk endapan yang lengket berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran pernafasan dan paru. Hal tersebut menyebabkan kerusakan pada paru yang dapat memicu terjadinya kanker. Rokok dengan filter dapat menurunkan kandungan tar sekitar 5-15 mg. Walaupun begitu, efek karsinogenik tetap dapat masuk dalam paru, jika pada saat merokok hirupannya dalam-dalam dan berkali-kali serta jumlah rokok yang dikonsumsi bertambah banyak (Fauci *et al.*, 2010).

c) Karbon monoksida (CO)

Asap rokok mengandung CO sebanyak 2-6% dan dihirup oleh perokok paling sedikit sebanyak 400 ppm. Konsentrasi ini dapat meningkatkan kadar karboksihemoglobin dalam darah sejumlah 2-16% (Sitepoe, 2000). Hal ini dikarenakan gas CO mempunyai kemampuan mengikat hemoglobin yang terdapat dalam eritrosit lebih kuat dibandingkan oksigen. Akibatnya, setiap ada asap rokok yang dihisap, eritrosit kekurangan oksigen sehingga ketersediaan oksigen pada jaringan berkurang (Varon & Marik, 1997).

Merokok bukanlah penyebab suatu penyakit, tetapi dapat memicu suatu jenis penyakit sehingga boleh dikatakan merokok tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat mendorong munculnya penyakit yang dapat mengakibatkan kematian. Berbagai jenis penyakit dapat dipicu karena merokok diantaranya adalah penyakit kardiovaskuler, penyakit jantung koroner, penurunan fertilitas, kanker seperti kanker paru, kanker mulut, kanker esofagus, dan penyakit lainnya (Sitepoe, 2000).

Sekitar 85% penderita penyakit paru yang bersifat kronis dan obstruktif misalnya bronkitis dan emfisema adalah perokok. Gejala yang ditimbulkan pada penyakit paru berupa batuk kronis, berdahak dan gangguan pernafasan. Apabila diadakan uji fungsi paru, fungsi paru perokok jauh lebih jelek dibandingkan dengan bukan perokok (Sitepoe, 2000).

Merokok merupakan faktor risiko utama penyakit paru obstruktif menahun. Asap rokok dapat mengganggu aktivitas saluran pernapasan dan mengakibatkan hipertrofi kelenjar mukosa. Mekanisme kerusakan paru akibat merokok terjadi melalui dua tahap yaitu peradangan yang disertai kerusakan pada matriks ekstrasel dan menghambat proses perbaikan matriks ekstrasel. Kerusakan ini diakibatkan adanya radikal bebas yang dikeluarkan oleh asap rokok (Amin, 1996).

## **2.2 Tinjauan tentang Paru**

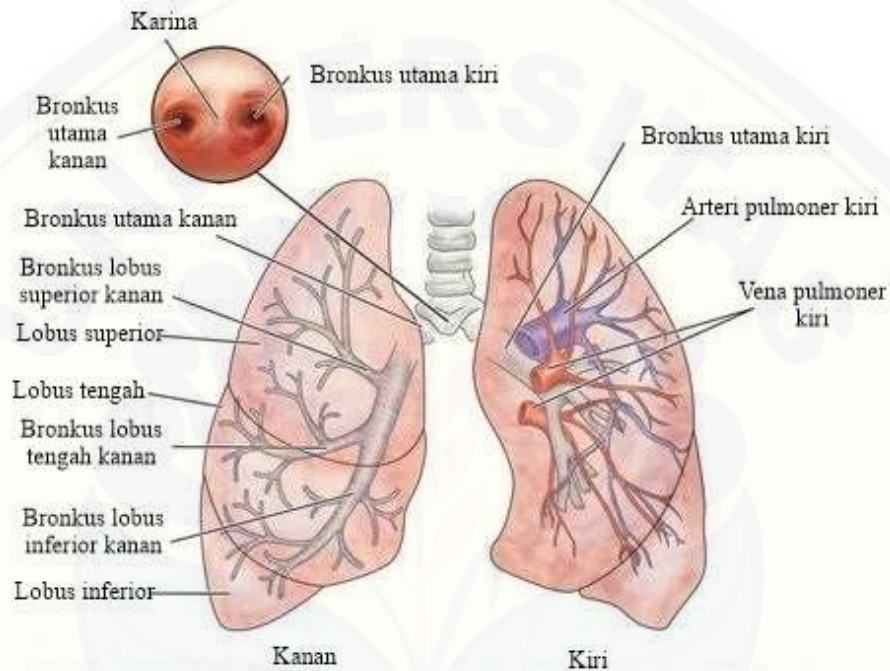
### **3.1.1 Anatomi Paru**

Paru terletak pada rongga dada, berbentuk kerucut dengan apeks di atas dan muncul sedikit lebih tinggi daripada klavikula di dalam dasar leher. Pangkalnya berada di atas diafragma (Pearce, 2007). Paru terbagi menjadi dua yaitu, paru kanan dan paru kiri. Paru kanan mempunyai tiga lobus sedangkan paru kiri mempunyai dua lobus. Setiap lobus terbagi lagi menjadi beberapa subbagian menjadi sekitar sepuluh unit terkecil yang disebut segmen bronkopulmonar. Paru kanan dan kiri dipisahkan oleh ruang yang disebut mediastinum (Sherwood, 2001). Gambar dari anatomi paru dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Paru dibungkus oleh selaput tipis yaitu pleura. Pleura terbagi menjadi pleura viseralis dan pleura parietal. Pleura viseralis yaitu selaput yang langsung membungkus paru, sedangkan pleura parietal yaitu selaput yang menempel pada rongga dada. Di antara kedua pleura terdapat rongga yang disebut kavum pleura. Pada keadaan normal, kavum pleura ini vakum (hampa udara) sehingga paru dapat berkembang kempis dan juga terdapat sedikit cairan (eksudat) yang berguna untuk melumasi permukaannya (pleura), menghindarkan sedikit gesekan antara paru dan dinding dada sewaktu ada gerakan bernafas (Syarifuddin, 2006).

Proses kerja pada paru dapat berjalan lancar jika otot pernafasan dan elastisitas jaringan paru berfungsi dengan baik. Otot-otot pernafasan tersebut dibagi menjadi dua yaitu:

- a. Otot inspirasi yang terdiri atas, otot interkostalis eksterna, sternokleidomastoideus, skalenus, dan diafragma.
- b. Otot-otot ekspirasi adalah rektus abdominis dan interkostalis internus (Alsagaff & Mukty, 2005).



Gambar 2.1 Anatomi Paru (Sumber : Porth, 2011)

### 3.1.2 Histologi Paru

Paru merupakan sepasang organ yang terletak di dalam rongga dada pada tiap sisi-sisi dari mediastinum. Pada mediastinum, trakea bercabang menjadi bronkus utama kiri dan kanan. Bronkus primer kanan bercabang lagi sebelum memasuki jaringan paru menjadi bronkus sekunder lobus atas dan bawah. Bronkus lobus tengah kanan berasal dari bronkus lobus bawah yang terdapat dalam paru. Di dalam paru biasanya bronkus utama kiri bercabang menjadi bronkus lobus atas dan bawah. Jadi, tiga lobus kanan dan dua lobus kiri diisi oleh bronkus sekunder dan setiap bronkus lobaris bercabang lebih

lanjut menjadi bronkus tersier, yang turut menyusun segmen bronkopulmonar. Tiap-tiap lobulus terdapat bronkiolus yang memiliki cabang. Cabang tersebut disebut duktus alveolus. Tiap-tiap duktus alveolus berakhir pada alveolus dengan diameter antara 0,2 hingga 0,3 mm (Syarifuddin, 2006). Struktur histologi paru ditunjukkan pada Gambar 2.2.

Alveolus berbentuk polihedral atau heksagonal, tanpa satu dindingnya yang memungkinkan difusi udara dari bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, atria atau sakus alveolaris. Alveolus yang berdampingan dipisahkan oleh septum intraalveolaris. Masing-masing alveolus dilapisi oleh epitel gepeng yang sangat halus tapi sempurna. Terdapat celah pada septum sehingga memungkinkan hubungan antara dua alveoli yang saling berdampingan disebut porus alveolaris. Septum intralveolaris dibungkus pada masing-masing permukaannya oleh epitel tipis yang membatasi alveoli serta mengandung banyak pleksus kapiler di dalam kerangka jaringan ikat penyokongnya (Russel & Matta, 2004). Beberapa sel utama pada alveolus antara lain :

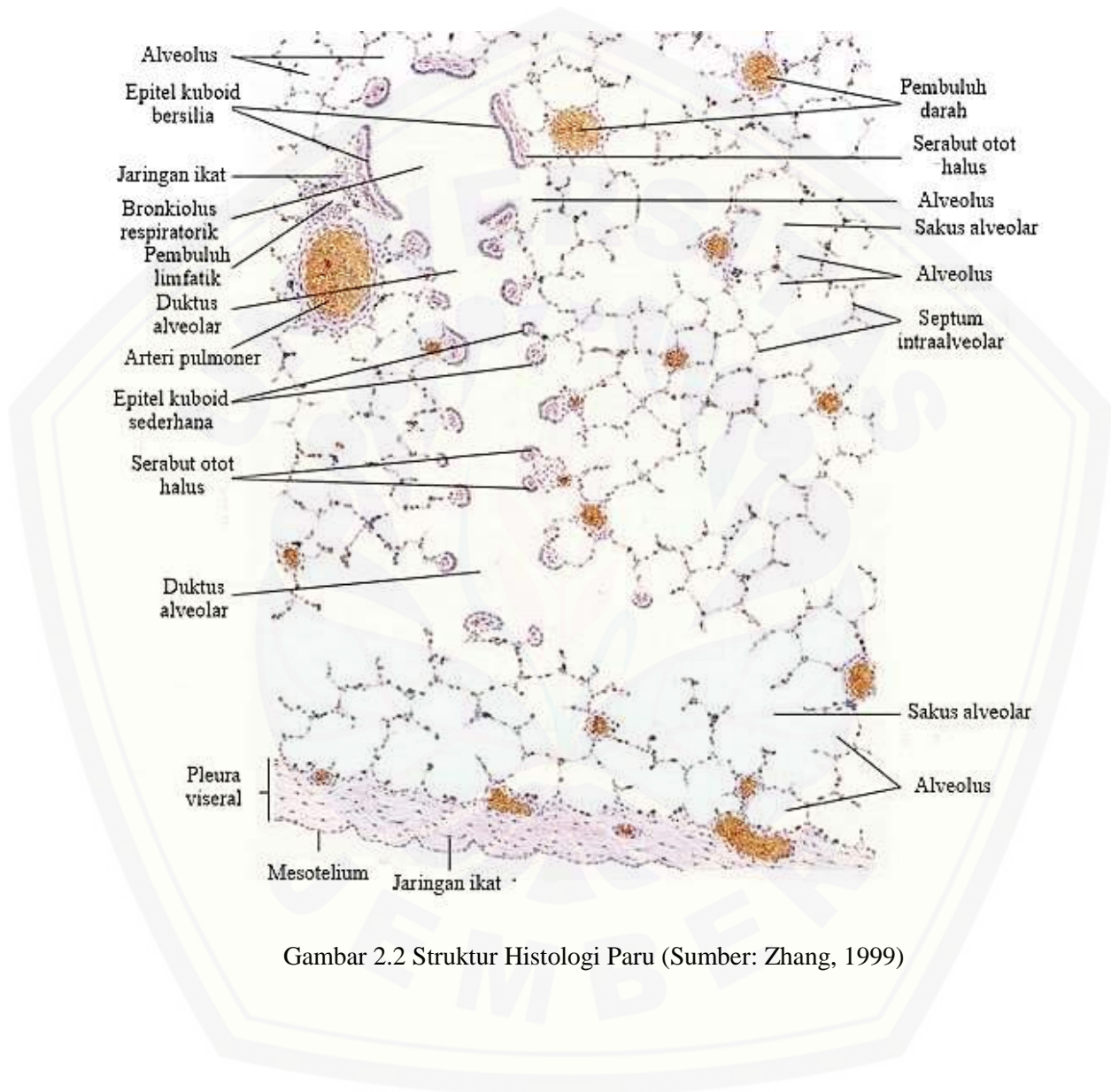
a. Sel alveolar skuamosa/gepeng (tipe I) atau sel epitel permukaan

Sel ini membentuk suatu lapisan sangat tipis yang sempurna, membatasi seluruh ruangan alveoli. Inti sel gepeng dan sitoplasma sangat tipis dengan tebal kira-kira hanya 0,2  $\mu\text{m}$  dengan gelembung-gelembung mikropinositik pada permukaan basal dan apikal serta sel-sel berdampingan yang saling berkaitan melalui taut kedap (*occluding junction*) dan desmosom bercak (*spot desmosome*) (Porth, 2011).

b. Sel alveolar besar (tipe II) atau sel septa

Sel-sel ini nampak sendiri-sendiri atau sebagai kelompok-kelompok kecil di antara sel-sel epitel gepeng dan membentuk taut kedap. Bentuk selnya kubis dan menonjol ke dalam ruangan alveoli yang biasanya terletak di sudut dinding alveoli. Dengan mikroskop cahaya, sel-sel ini dapat dikenali karena memiliki inti yang vesikuler dan sitoplasma yang bervakuola. Pada mikroskop elektron, sel tersebut tampak sebagai sel sekretoris dengan retikulum granular mitokondria, aparatus golgi, mikrovili dari permukaan apikal. Sel ini mempunyai kemampuan mitosis dan beberapa

sel anak dianggap dapat menjadi sel tipe I. Jadi, sel tipe II adalah sumber utama pembentukan sel baru yang melapisi alveoli (Russel & Matta, 2004).



Gambar 2.2 Struktur Histologi Paru (Sumber: Zhang, 1999)

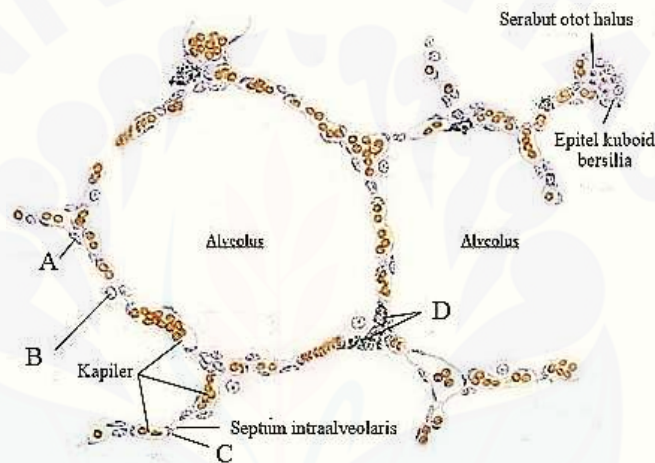
### c. Sel endotel

Sel ini membatasi kapiler di dalam septum intralveolaris dan mempunyai inti gepeng gelap dengan sitoplasma tipis. Sel endotel mirip dengan sel epitel permukaan,

dapat dibedakan karena berhubungan dengan rongga pembuluh darah yang berisi semua jenis sel darah eritrosit, granulosit, limfosit, dan monosit (Russel & Matta, 2004).

#### d. Sel makrofag

Sel ini letaknya bebas di permukaan sel epitel alveolus di mana mereka bertugas menangkap debu partikel. Sel ini melawan infeksi melalui fagositosis, penggunaan enzim dan radikal bebas oksigen. Neutrofil mungkin muncul khususnya pada paru perokok (Porth, 2011). Susunan histologi alveolus dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur Histologi Alveolus a) Sel Alveolar Gepeng; b) Sel Alveolar Besar; c) Sel Endotel; d) Sel Makrofag (Sumber: Zhang, 1999)

#### 3.1.3 Fisiologi paru

Fungsi utama paru yaitu untuk pertukaran gas oksigen dengan karbondioksida. Pertukaran gas tersebut bertujuan untuk menyediakan oksigen bagi jaringan dan mengeluarkan karbon dioksida. Kebutuhan oksigen dan karbon dioksida terus berubah sesuai dengan tingkat aktivitas dan metabolisme seseorang, tetapi pernafasan harus tetap dapat memelihara kandungan oksigen dan karbon dioksida tersebut (Guyton & Hall, 2007).

Udara masuk ke paru melalui sistem berupa pipa yang menyempit (bronkus dan bronkiolus) yang bercabang di kedua belah paru utama (trachea). Pipa tersebut berakhir di gelembung-gelembung paru (alveolus) dan dapat berhubungan dengan darah di dalam kapiler pulmonaris. Oksigen menembus membran dan dibawa oleh hemoglobin dari sel darah merah menuju jantung yang kemudian akan diedarkan ke seluruh tubuh. Di dalam paru, karbon dioksida merupakan salah satu hasil buangan metabolisme yang dapat menembus membran alveolar-kapiler dari kapiler darah ke alveoli, dan setelah melalui pipa bronkial dan trakea, dihempaskan keluar melalui hidung atau mulut (Pearce, 2007).

#### 3.1.4 Hubungan asap rokok dengan paru

Setiap isapan dari asap rokok mengandung banyak radikal bebas. Radikal bebas ini akan direspon sebagai antigen oleh tubuh sehingga mengaktifkan sel alveolar makrofag sebagai pertahanan pertama. Aktivasi tersebut akan menstimulasi produksi spesies oksigen reaktif dan pelepasan mediator inflamasi, beberapa diantaranya menarik neutrofil dan sel-sel inflamasi ke dalam paru (Vart *et al.*, 2004; Rahman & Adcock, 2006). Salah satu mediator inflamasi yaitu TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) dan adanya kemotaksis neutrofil ke saluran udara menyebabkan pelepasan spesies oksigen reaktif dan neutrofil elastase kemudian mengaktifkan reseptor faktor pertumbuhan epidermal, memberikan beberapa peran penting dalam hipersekresi mukus (Xu *et al.*, 2015)

Spesies oksigen reaktif dapat menginduksi peroksidasi lipid (oksidasi fosfolipid membran). Hal tersebut menyebabkan rusaknya fungsi membran, inaktivasi reseptor ikatan membran dan enzim, serta peningkatan permeabilitas jaringan. Selain itu, radikal bebas akan menyebabkan terjadinya inaktivasi  $\alpha$ -1 anti tripsin yang berperan sebagai anti protease. Ketidakseimbangan antara protease dan anti protease menyebabkan kerusakan sel paru (Kumar *et al.*, 2013). Kerusakan ini meliputi kongesti, degenerasi dan nekrosis. Kongesti tahap kerusakan sel sedang sebelum sel

tersebut menjadi sangat rusak yang ditandai dengan penyempitan lumen alveolus. Selanjutnya adalah degenerasi yang ditandai dengan adanya pembengkakan sel akibat akumulasi air. Akumulasi ini juga mengakibatkan dilusi cairan sitoplasma hingga warna sitoplasma menjadi lebih pucat dibandingkan dengan sitoplasma pada sel normal. Selanjutnya adalah nekrosis yang diawali dengan pematatan inti (piknosis), pecahnya inti sel (karyoreksi), kemudian inti sel yang hilang (karyolisis) (Togatorop, et al., 2013).

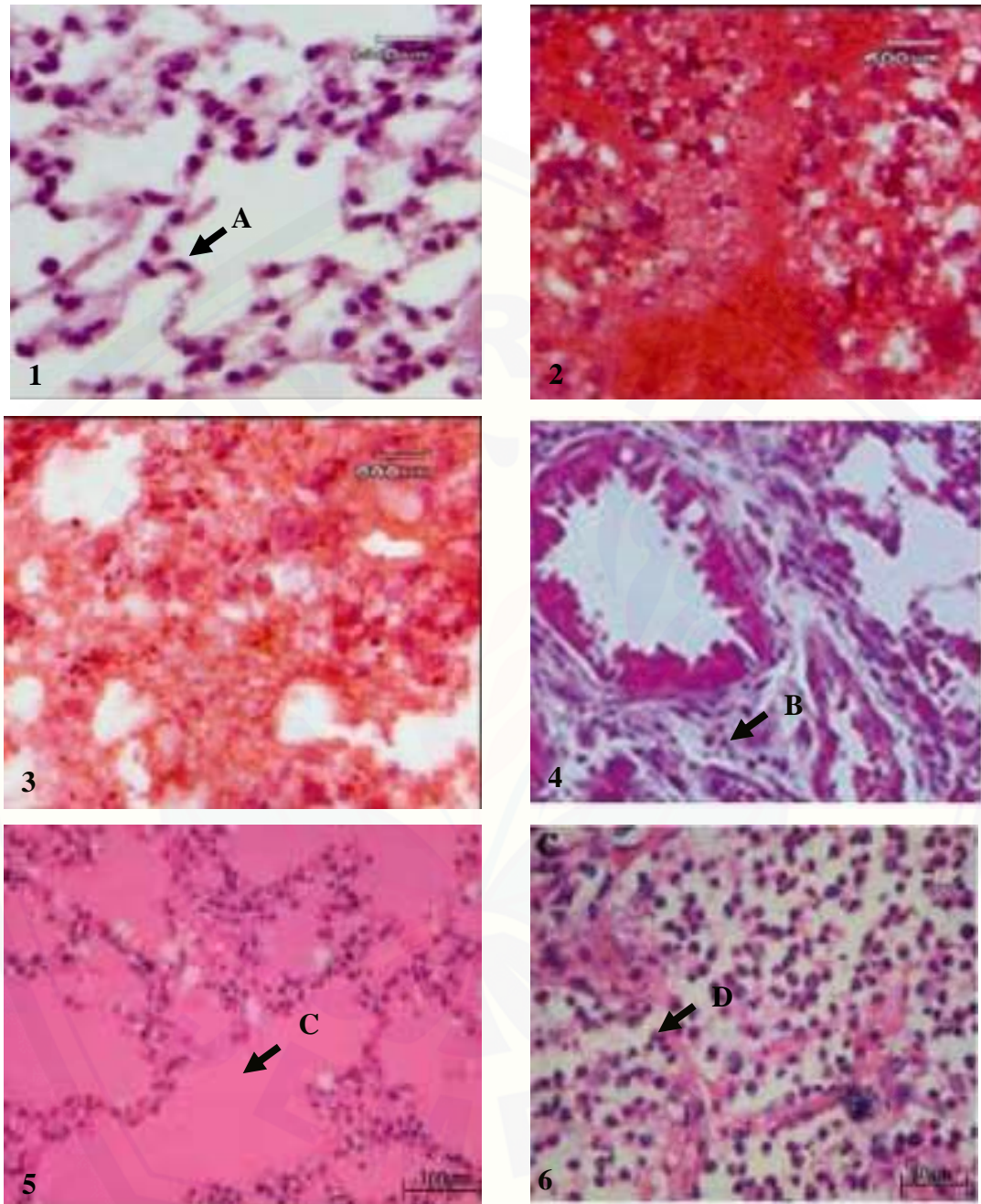
Paparan dari asap rokok juga dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler yang dapat menyebabkan mudahnya terjadi kebocoran di pembuluh darah paru. Hal ini menyebabkan protein plasma dan cairan keluar dan tertimbun di jaringan. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya edema paru (Lundberg *et al.*, 1983). Perbandingan histologi paru normal dengan histopatologi paru tikus akibat asap rokok ditunjukkan pada Gambar 2.4.

Kerusakan sel dan inflamasi akibat adanya asap rokok dalam tubuh menyebabkan berbagai penyakit pada paru, diantaranya adalah:

a) Kanker paru

Kanker paru adalah penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol pada jaringan paru. Kanker dapat terjadi ketika terdapat senyawa karsinogen dalam tubuh, salah satunya adalah dari asap rokok. Asap rokok mengandung senyawa yang bersifat karsinogen, diantaranya adalah *polycyclic aromatic hidrocarbon* (PAHs) and *4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon* (NNK). Ketika aktivasi metabolik lebih besar daripada detoksifikasi maka akan menyebabkan senyawa karsinogen berikatan secara kovalen pada DNA biasanya guanin dan adenin. Jika DNA tersebut tidak mengalami perbaikan maka akan terjadi kesalahan pembacaan sehingga terjadi mutasi permanen. Ketika mutasi permanen terjadi di wilayah kritis gen onkogen atau penekan tumor dapat menyebabkan aktivasi onkogen atau deaktivasi tumor gen supresor. Hal ini menyebabkan hilangnya kontrol pertumbuhan normal dan pada akhirnya menjadi kanker paru (Hecht, 1999).





Gambar 2.4 Perbandingan histologi paru normal dan histopatologi paru tikus akibat asap rokok. 1) normal; 2) kongesti dan degenerasi; 3) nekrosis dan degenerasi; 4) hipersekresi mukus; 5) edema; 6) inflamasi. a) sel epitel; b). mukus; c) protein plasama dan cairan; d) sel radang.

(Sumber : Junior *et al.*, 2007; Togatorop *et al.*, 2013; Ma *et al.*, 2015)

b) Emfisema

Emfisema merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan pembesaran abnormal yang permanen dari duktus alveolus sampai bronkiolus terminal diikuti oleh kerusakan dindingnya tanpa fibrosis yang nyata. Radikal bebas pada rokok menyebabkan aktivasi dari faktor kemotaktik neutrofil. Aktivasi ini dapat merangsang pelepasan protease yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Hal ini diperparah dengan menurunnya antiprotease karena dicerna oleh makrofag elastase dan inaktivasi dari anti-protease (Kumar *et al.*, 2013).

### 2.3 Tinjauan tentang Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada orbital terluarnya (Clarkson & Thompson, 2000). Radikal bebas akan bereaksi secara cepat dengan atom lain untuk mengisi orbital yang tidak berpasangan (Kumar, 2011). Radikal bebas dan senyawa yang mudah membentuk radikal bebas yang cenderung reaktif dan bereaksi dengan senyawa lain disebut juga dengan *reactive oxygen spesies* (ROS). Contoh ROS antara lain radikal hidroksil (HO $\cdot$ ), radikal nitrit oksida (NO $\cdot$ ), hidrogen peroksida (H $_2$ O $_2$ ) (Stahl & Sies, 1997).

Dalam kepustakaan kedokteran, radikal bebas sering disamakan dengan oksidan karena memiliki sifat yang mirip dan dapat menyebabkan kerusakan yang sama walaupun prosesnya berbeda (Halliwell & Gutteridge, 1999). Oksidan adalah senyawa yang dapat menarik elektron (Winarsi, 2007). Oksidan yang dapat merusak sel berasal dari berbagai sumber yaitu :

a) Berasal dari tubuh sendiri

Oksidan ini berupa senyawa yang sebenarnya berasal dari proses biologi normal (Halliwell & Gutteridge, 1999). Contohnya dari sistem imun, metabolisme tubuh untuk memproduksi energi, dan stres pada tubuh (Sarma *et al.*, 2010). Radikal bebas yang diproduksi dalam jumlah yang normal, penting untuk fungsi biologi seperti sel darah

putih yang menghasilkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> untuk membunuh beberapa jenis bakteri (Linley *et al.*, 2012).

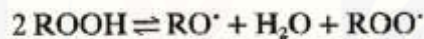
b) Berasal dari luar tubuh

Oksidan ini berasal dari luar tubuh antara lain asap rokok, makanan tertentu (bahan tambahan, makanan hasil pembakaran, dll.), bahan kimia tertentu (NO, toluena), dan radiasi (Sarma *et al.*, 2010).

Reaksi berantai dalam radikal bebas dibagi dalam tiga proses yaitu (Sarma *et al.*, 2010):

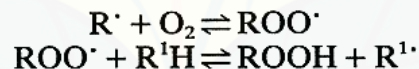
a) Inisiasi

Tahap ini melibatkan proses pembentukan radikal bebas baru dari spesies stabil atau mungkin melibatkan reaksi radikal bebas dengan spesies yang stabil untuk membentuk radikal bebas.



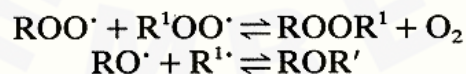
b) Propagasi

Tahap ini melibatkan radikal bebas di mana total jumlah radikal bebas tetap sama. Pada tahap ini reaksi berlangsung eksotermik.



c) Terminasi

Tahap ujung dari reaksi berantai radikal bebas di mana terjadi penurunan jumlah radikal bebas. Umumnya, penurunan ini diakibatkan adanya penggabungan dua radikal bebas untuk membentuk senyawa yang stabil.



Pembentukan radikal dapat melibatkan pemutusan ikatan kovalen untuk dua atom dengan elektronegatifitas yang sama dan dapat juga melalui oksidasi elektron tunggal atau reduksi atom (Sarma *et al.*, 2010).

## 2.4 Tinjauan tentang Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa-senyawa yang mampu mencegah, membersihkan (*scavenging*), ataupun meniadakan efek radikal bebas (Winarsi, 2007). Antioksidan dapat menetralkan radikal bebas melalui penerimaan atau donasi elektron untuk mengeliminasi kondisi radikal yang tidak berpasangan. Antioksidan dapat bereaksi secara langsung dengan radikal reaktif dan menghancurkannya. Kemudian antioksidan menjadi radikal bebas baru yang reaktivitas dan bahayanya lebih rendah serta hidupnya lebih lama dibandingkan dengan radikal yang dinetralkan. Antioksidan tersebut dapat dinetralisasi oleh antioksidan lain atau melalui mekanisme yang lain untuk menghentikan status radikalnya. Salah satu caranya adalah dengan mendelokalisasi elektron yang tidak berpasangan jika antioksidan mempunyai struktur cincin (Lu *et al.*, 2010).

Contoh antioksidan adalah vitamin C dalam fase air dan vitamin E dalam fase minyak akan secara langsung bereaksi dengan radikal hidroksil, alkoksil, dan peroksil lipid dan membentuk H<sub>2</sub>O, alkohol, dan hidroperoksida lipid. Vitamin C sendiri menjadi radikal yang sangat stabil karena delokalisasi dan vitamin E menjadi radikal fenil (Lu *et al.*, 2010).

Menurut Kumar (2011), antioksidan dapat diklasifikasikan menjadi 2 macam yaitu:

### 1. Antioksidan alami

Berdasarkan sifat fisika kimia dan komposisinya, antioksidan ini dikategorikan menjadi:

- a. Enzimatik: Enzim menurunkan pembentukan spesies oksigen reaktif dengan menghapus potensi oksidan atau dengan mentransfer ROS/RNS (reactive nitrogen species) menjadi senyawa yang relatif stabil. Enzim ini terbagi menjadi dua yaitu enzim primer (superoksida dismutase, katalase, dan glutathion peroksidase) dan enzim sekunder (glutathion reduktase dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase).
- b. Non-enzimatik : pada kategori ini, antioksidan terdiri dari kofaktor (koenzim Q10), mineral (zink, selenium), senyawa organosulfur (alil sulfat, indol, glutathion),

vitamin (A, C, E, K), karoten ( $\beta$ -karoten, lutein, likopen, zeasantin), dan polifenol seperti flavonoid (quersetin, katekin, hesperitin, genistein, antosianidin, flavon) dan asam fenolik (ferulat, asam gallat).

## 2. Antioksidan sintetik

Beberapa contoh antioksidan sintetik yang diijinkan oleh Food and Drug Administration (FDA) adalah *butylated hydroxy anisole* (BHA), *butylated hydroxy toluene* (BHT), *propyl gallic* (PG), dan *tertiary butylated hydroxy quinone* (TBHQ).

### 2.5 Tinjauan tentang Buah Kurma

Pohon kurma (*Phoenix dactylifera*) merupakan pohon subtropis, asal Iraq dan negara-negara lain dari Timur Tengah (Serrano *et al.*, 2001). Pohon kurma memiliki tinggi sekitar 15-25 meter dan daun yang menyirip dengan panjang 3-5 meter (Satuhu, 2010). Buah dari pohon kurma sering dikonsumsi oleh masyarakat karena tinggi nutrisi dan mempunyai potensi besar sebagai makanan obat untuk berbagai penyakit (Vayalil, 2012).

Taksonomi dari buah kurma adalah sebagai berikut (Integrated Taxonomic Information System, 2010)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Orde	: Arecales
Famili	: Arecaceae
Genus	: Phoenix L.
Species	: <i>Phoenix dactylifera</i> L.

Buah kurma memiliki karakteristik bervariasi, antara lain memiliki berat 8-30 gram, berbentuk lonjong-silinder dengan panjang 3-7 cm, berdiameter 1,5-3 cm, konsistensi lunak sampai kering, berbiji, dan berwarna kuning kecoklatan, coklat gelap, dan kuning kemerahan (Sakr *et al.*, 2010).

Kurma merupakan sumber terbaik serat, gula dan beberapa mineral penting seperti besi, potassium, selenium, kalsium, dan vitamin seperti vitamin C, B1, B2, A, riboflavin dan niasin. Gula tersusun atas gula sederhana seperti glukosa, sukrosa dan fruktosa (Myahara *et al.*, 1999).

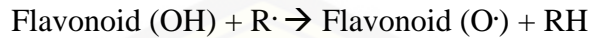
Kurma memiliki berbagai macam manfaat diantaranya adalah (Satuhu, 2010):

- a) Kurma mengandung asam salisilat yang bersifat mencegah pembekuan darah, antiinflamasi, dan menghilangkan rasa ngilu ataupun rasa nyeri.
- b) Kandungan kalium sangat bermanfaat bagi kesehatan jantung dan pembuluh darah karena berfungsi untuk menstabilkan denyut jantung, mengaktifkan kontraksi otot jantung, sekaligus mengatur tekanan darah. Oleh karena itu, kalium bermanfaat dalam mencegah penyakit stroke.
- c) Kurma mengandung banyak serat yang baik bagi usus, sehingga mencegah sembelit dan melancarkan buang air besar dan juga dapat menurunkan kolesterol dalam darah.
- d) Kurma dapat membantu pertumbuhan tulang karena mengandung kalsium, fosfor, dan magnesium yang sangat diperlukan untuk memelihara kesehatan tulang dan gigi.
- e) Kurma juga mengandung vitamin yang dapat membantu menguatkan saraf, melancarkan peredaran darah, membersihkan usus, serta memelihara dari radang dan infeksi.

Beberapa penelitian dari berbagai negara termasuk Iran (Biglari *et al.*, 2008) dan Oman (Al-Farsi *et al.*, 2005) telah mengumumkan bahwa kurma adalah sumber yang baik sebagai antioksidan. Kandungan senyawa antioksidannya adalah karoten, fenolik dan flavonoid (Biglari *et al.*, 2008; Vayalil, 2012). Ekstrak hidrofilik buah kurma memiliki kapasitas antioksidan poten dan penangkapan radikal bebas dikarenakan adanya senyawa fenol di kurma; termasuk hidroksi benzoat primer, asam hidroksisinamat dan flavonol (Vayalil, 2002; Mansouri *et al.*, 2005).

Flavonoid menjadi salah satu senyawa yang beraksi sebagai antioksidan pada buah kurma. Salah satu cara kerja dari flavonoid adalah dengan menangkap radikal

bebas secara langsung. Flavonoid menstabilkan spesies oksigen reaktif melalui reaksi dengan senyawa reaktif dari radikal. Karena reaktivitas tinggi dari gugus hidroksil flavonoid, radikal dibuat inaktif, berdasarkan pada persamaan berikut :



di mana R $\cdot$  adalah radikal bebas, O $\cdot$  adalah radikal bebas oksigen, dan RH adalah senyawa stabil (Nijveldt *et al.*, 2001).

Di Indonesia, buah kurma banyak diproduksi dalam bentuk sari buah kurma. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menguji aktivitas dari sari buah kurma. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Zen *et al.* (2013) menyatakan bahwa sari buah kurma dapat meningkatkan kadar hemoglobin pada dosis 1,6 ml/200 g BB tikus. Dosis tersebut diambil dari dosis penggunaan pada manusia yaitu 90 ml/hari. Penelitian tersebut selanjutnya digunakan sebagai acuan dalam penentuan dosis pada penelitian ini yang dijelaskan lebih lanjut pada lampiran A.

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.1.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik (*true experimental laboratories*) yang menggunakan mencit sebagai subjek penelitian.

#### 3.1.2 Tempat Penelitian

Perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Jember, pembuatan preparat jaringan paru dilakukan di Laboratorium SMK Kesehatan TPA Jember dan pengamatan gambaran histopatologi paru dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Jember.

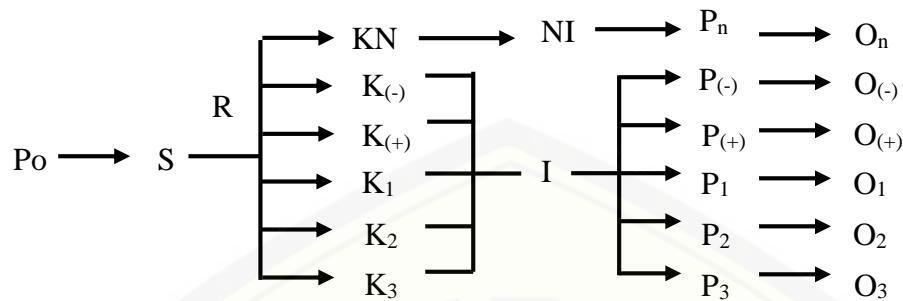
#### 3.1.3 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan mulai bulan Desember 2015 sampai Juni 2016.

### 3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *post test only-control group design* yang menggunakan mencit sebagai subjek penelitian. Kriteria subjek penelitian ini adalah mencit berkelamin jantan galur Balb-C, umur 8-10 minggu dan berat badan 20-30 gram. Perlakuan berupa pemberian sari kurma dengan tiga peringkat dosis yaitu 5, 10, 20 ml/kg BB pada mencit jantan yang diberi paparan asap rokok. Parameter pengukuran variabel berupa gambaran histopatologi paru mencit. Rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1.





Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

## Keterangan :

Po : Populasi normal mencit

S : Sampel normal mencit

R : Randomisasi mencit

K : Kelompok

NI : Normal induksi dengan pemaparan udara lingkungan

I : Induksi dengan pemaparan asap rokok sebanyak satu batang setiap hari selama 14 hari

P : Perlakuan

N : Normal, mencit diberikan aquadest secara per oral

(-) : Kontrol negatif, mencit diberikan aquadest secara per oral

(+) : Kontrol positif, mencit diberikan larutan vitamin C dosis 60 mg/kg BB/hari secara per oral

1 : Perlakuan dosis I, mencit diberikan larutan sari kurma dosis 5 ml/kg BB/hari secara per oral

2 : Perlakuan dosis II, mencit diberikan larutan sari kurma dosis 10 ml/kg BB/hari secara per oral

3 : Perlakuan dosis III, mencit diberikan larutan sari kurma dosis 20 ml/kg BB/hari secara per oral

O : Pengamatan terhadap gambaran histopatologi paru mencit pada masing-masing kelompok

### 3.3 Jumlah Sampel

Pengelompokan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling* menjadi enam kelompok. Estimasi besar sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Federer yaitu (Furqon *et al.*, 2015):

$$(p-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan :

n : jumlah sampel

p : jumlah kelompok kontrol dan perlakuan

jika,  $p = 6$

maka,  $\{(6-1)(n-1)\} \geq 15$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, maka pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan adalah empat (4) ekor mencit untuk tiap kelompok perlakuan.

### 3.4 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.4.1 Alat

Alat yang digunakan adalah kandang mencit, mikroskop cahaya (*Olympus BX53F*), timbangan hewan (*Ohaus*), timbangan analitik (*Ohaus*), *smoking pump*, *smoking chamber*, korek api, seperangkat sonde (*OneMed*), alat-alat gelas (*Pyrex*), seperangkat alat bedah, vial, pot, *Tissue Tec*, mikrotom, inkubator, *cover glass*, dan *deck glass* (*Citoplus*).

#### 3.4.2 Bahan

Bahan uji berupa produk sari buah kurma yang terdaftar di BPOM, rokok kretek non filter, vitamin C farmasetis, larutan formalin 10%, *hematoxylin-eosin*, dan akuades.

### 3.5 Variabel Penelitian

#### 3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis sari kurma yaitu 5 ml/kgBB, 10 ml/kgBB, dan 20 ml/kgBB yang diberikan secara per oral pada kelompok perlakuan.

#### 3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah skor derajat kerusakan paru

#### 3.5.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah jenis, jenis kelamin, umur, berat badan hewan coba, prosedur pembuatan preparat dan prosedur pengujian gambaran histopatologi paru.

### 3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini adalah:

- a. Paparan asap rokok dilakukan dengan membakar rokok yang telah dipasang di *smoking pump* sehingga asap rokok masuk ke dalam *smoking chamber* dan dihirup oleh mencit yang berada di dalamnya.
- b. Gambaran histopatologi paru diamati dari preparat yang dibuat dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* dan pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 100x dan 400x dengan sasaran pembacaan meliputi infiltrasi sel radang atau edema paru atau kerusakan sel penyusun paru.
- c. Sari kurma dikatakan memiliki pengaruh perbaikan jika derajat kerusakan paru lebih rendah dibandingkan kontrol negatif.

### 3.7 Prosedur

#### 3.7.1 Penyiapan Hewan Coba

Mencit terlebih dahulu diadaptasikan selama tujuh hari di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jember dengan diberikan pakan dan minum *ad libitum*. Selanjutnya, semua mencit secara acak dibagi menjadi enam kelompok. Masing-masing kelompok berisi empat ekor mencit dengan perlakuan berbeda pada tiap kelompoknya.

#### 3.7.2 Pengenceran Sari Buah Kurma

Sari buah kurma dan vitamin C diencerkan terlebih dahulu agar mudah dalam pemberian pada mencit. Perbandingan sari buah kurma dan akuades adalah 2:1. Perhitungan pengenceran dapat dilihat pada lampiran B.

#### 3.7.3 Perlakuan Hewan Coba

Setiap hari, empat ekor mencit dalam tiap kelompok ditempatkan pada *smoking chamber* dan dipapar asap rokok satu batang/hari melalui *smoking pump*. Tiga puluh menit setelah pemaparan, kelompok kontrol negatif diberikan akuades, kelompok kontrol positif diberikan vitamin C 60 mg/kg BB dan kelompok perlakuan diberikan sari buah kurma secara per oral sesuai dosisnya yaitu kelompok dosis I diberikan 5 ml/kg BB, kelompok dosis II diberikan 10 ml/kg BB dan kelompok III diberikan 15 ml/kg BB. Untuk kelompok normal, dipapar dengan udara luar kemudian diberikan akuades secara per oral sesuai dosisnya. Pemaparan dan perlakuan dilakukan selama 14 hari. Pada hari ke-15, mencit dikorbankan dan diambil jaringan parunya untuk pemeriksaan histopatologi (Prameswari, 2014).

### 3.7.4 Pembuatan Preparat dan Pemeriksaan Histopatologi Paru

Jaringan paru difiksasi menggunakan larutan formalin 10%. Setiap jaringan paru dibuat satu preparat yang berisi tiga sayatan melintang dan diwarnai dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin*. Preparat diamati dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 100x dan 400x yang dibantu oleh dr.Heriyawati,Sp.PA. Tiap sayatan preparat dipilih lima lapang pandang yaitu keempat sudut dan bagian tengah preparat sehingga terdapat 15 lapang pandang yang diamati. Pengamatan gambaran histopatologi paru dianalisis secara deskriptif kualitatif dan dibuat skor derajat kerusakan dengan kriteria seperti pada tabel 3.1 (Aminy *et al.*, 2014). Skor derajat kerusakan yang didapat dari 15 lapang pandang diambil skor terbanyak atau nilai tengahnya.

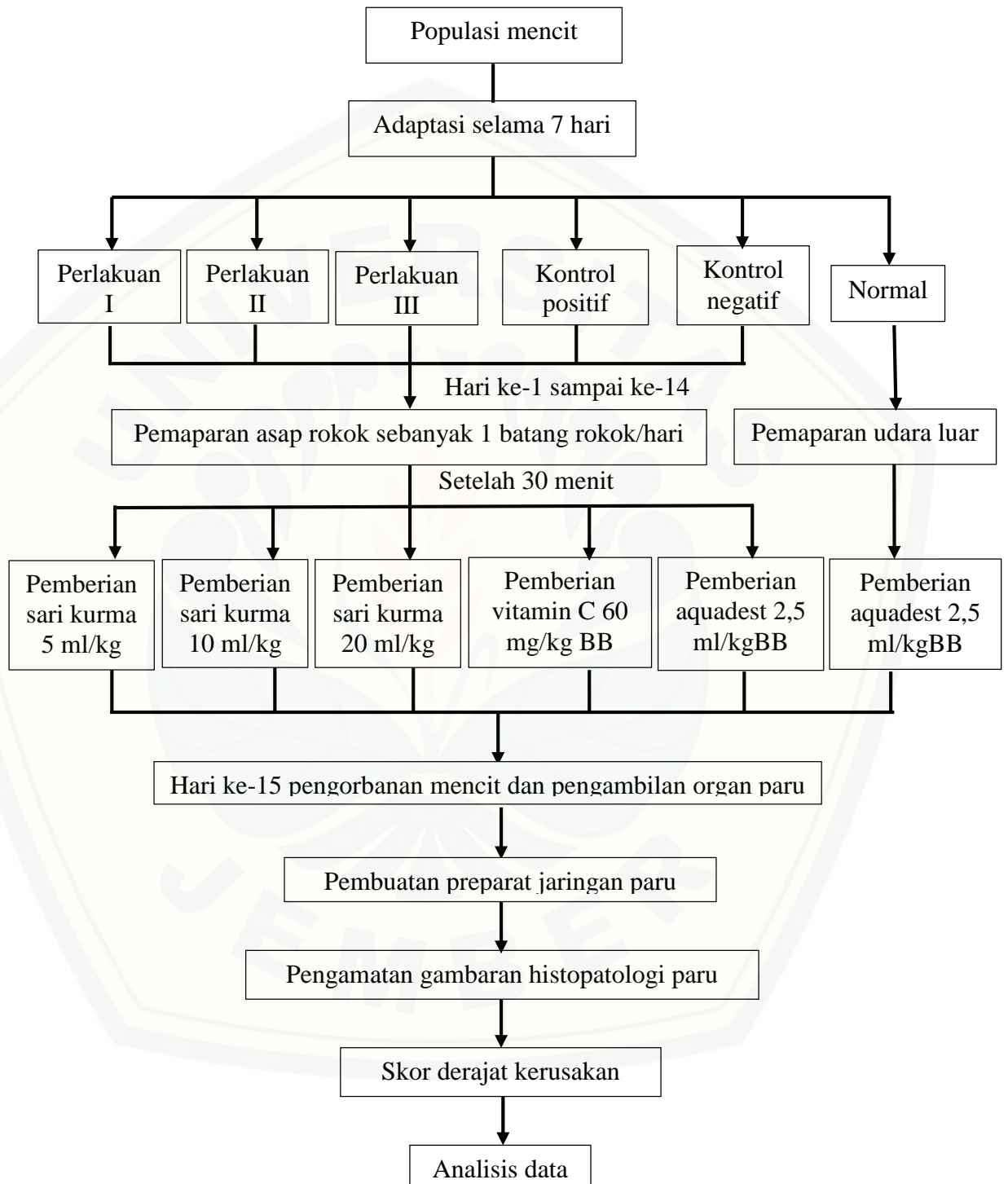
Tabel 3.1. Kriteria derajat kerusakan paru

Kriteria	Keterangan	Skor
normal	tidak ditemukan tanda kerusakan	0
kerusakan ringan	ditemukan tanda kerusakan seperti infiltrasi sel radang atau edema paru atau kerusakan sel penyusun paru <30% dari lapang pandang	1
kerusakan sedang	ditemukan tanda kerusakan seperti infiltrasi sel radang atau edema paru atau kerusakan sel penyusun paru 30%-60% dari lapang pandang	2
kerusakan berat	ditemukan tanda kerusakan seperti infiltrasi sel radang atau edema paru atau kerusakan sel penyusun paru >60% dari lapang pandang	3

### 3.8 Analisis Data

Data yang diperoleh adalah skor derajat kerusakan paru. Data tersebut dianalisis menggunakan Uji *Kruskal-Wallis*. Data antar kelompok dikatakan berbeda signifikan apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 sehingga untuk melihat kelompok mana yang berbeda dapat dilanjutkan dengan Uji *Mann Whitney* dengan tingkat kepercayaan 95%.

### 3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Kerangka kerja percobaan

## **BAB 5. PENUTUP**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian sari buah kurma dapat mempengaruhi gambaran histopatologi paru akibat paparan asap rokok.
2. Pemberian sari buah kurma dosis 10 ml/kgBB dan 20 ml/kgBB memberikan pengaruh lebih besar dibandingkan dosis 5 ml/kgBB dalam gambaran histologi paru akibat paparan asap rokok.

### **5.2 Saran**

Saran yang dapat diberikan peneliti dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah sari buah kurma masih mampu memperbaiki kerusakan paru dengan pemaparan asap rokok secara kronik.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan senyawa aktif yang berperan dalam memperbaiki kerusakan paru akibat paparan asap rokok.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas sari buah kurma untuk mengevaluasi batas keamanannya.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Al-Farsi, Alasalvar, Morris, Baron, dan Shahidi. 2005. Comparison of Antioxidant Activity, Anthocyanins, Carotenoids, and Phenolics of Three Native Fresh and Sun-Dried Date (*Phoenix dactylifera* L.) Varieties Grown in Oman. *Journal Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 53 (19): 7592-7599.
- Alsagaff, H. dan Mukty, A. 2005. *Dasar – Dasar Ilmu Penyakit Paru*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Amin, M. 1996. *Penyakit Paru Obstruksi Menahun Polusi Udara, Rokok, dan Alfa-1-Antitripsin*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Aminy, S., Munawir, A., dan Efendi, E. 2014. Pengaruh Induksi Toksin Ubur-ubur (*Physalia physalis*) terhadap Gambaran Histopatologi Paru-paru Tikus Wistar. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. Vol. 2 (3): 392-397.
- Arkeman, H. dan David. 2006. Efek Vitamin C dan E Terhadap Sel Goblet Saluran Nafas pada Tikus Akibat Paparan Asap Rokok. *Universa Medicina*. Vol. 25(2): 61-66.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Balitbangkes Kemenkes RI.
- Barnoya, J. dan Glantz, S. 2005. Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke. *Circulation*. Vol. 111 (20): 2684-2698.
- Biglari, Karkhi, A., dan Easa. 2008. Antioxidant Activity and Phenolic Content of Various Date Palm (*Phoenix dactylifera*) Fruits from Iran. *Food Chemistry*. Vol. 107 (4): 1636-1641.
- Chaira, Ferchichi, Mrabet, dan Sghairoun. 2007. Chemical Composition of The Flesh and The Pit of Date Palm Fruit and Radical Scavenging Activity of Their Extracts. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. Vol. 10 (13): 2202-2207.
- Clarkson, P. dan Thompson, H. 2000. Antioxidants: What Role Do They Play in Physical Activity and Health. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 72 (2): 637s-646s.



Eriksen, Mackay, Schluger, Gomeshtapeh, dan Drope. 2015. *The Tobacco Atlas*. Fifth Edition. China: The American Cancer Society, Inc.



- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, dan Loscalzo. 2010. *Harrison's Principles of Internal Medicines*. New York: Mcgraw-hill.
- Fowles, J. dan Bates, M. 2000. *The Chemical Constituents in Cigarettes and Cigarette Smoke: Priorities for Harm Reduction*. New Zealand: Epidemiology and Toxicology Group.
- Furqon, A., Nurmukhlis, H. dan Kasiman, S. 2015. Stabilitas Konsentrasi Glukosa darah Simpan Jangka Pendek dalam Tabung Berteknologi Pemisal Jel. *Pharmaciana*. Vol. 5 (2): 108-114.
- Guidotti, T., Laing, L., dan Prakash, U. 1989. Clove Cigarettes: The Basis for Concern Regarding Health Effects. *Western Journal of Medicine*. Vol. 151 (2): 220-228.
- Guyton, A. dan Hall, J. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi IX. Jakarta: EGC.
- Halliwell dan Gutteridge. 1999. *Oxygen is A Toxic Gas An Introduction to Oxygen Toxicity and Reactive Oxygen Species in: Free Radical in Biology and Medicine*. New York: Oxford University Press Inc.
- Hardinsyah, Briawan, Sulaeman, Rimbawan, Aries, dan Dewi. 2013. Kapasitas Antioksidan dan Indeks Glikemik Sari Kurma serta Efikasinya terhadap Stamina. *Semnas PAGI 2013*. halaman 345-357.
- Hecht, S. S. 1999. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. *Journal of The National Cancer Institue*. Vol. 91 (14): 1194-1210.
- Husaini, A. 2007. *Tobat Merokok: Rahasia & Cara Empatik Berhenti Merokok*. Jakarta: Pustaka Iman.
- Idrus, H. R. A., Iswahyudi dan Wahdaningsih, S. 2014. "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Bawang Merah (*Eleutherine Americana* Merr.) Terhadap Gambaran Histopatologi Paru-Paru Tikus (*Rattus Norvegicus*) Wistar Jantan Pasca Paparan Asap Rokok". Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Pontianak : Universtas Tanjungpura.
- Integrated taxonomic Information System. 2010. *ITIS Report*. [Serial Online]. [http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=42458](http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=42458) [8 Februari 2016].

- Junior, A., Parra, E., Farhat, C. dan Capelozzi, V. 2007. Autopsy-proven Causes of Death in Lungs of Patients Immunocompromised by Secondary Interstitial Pneumonia. *Clinics*. Vol. 62 (1): 69-76.
- Karaconji, I. 2005. Review: Facts About Nicotine Toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol*. 56 (1): 363-371.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2012. *Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 109 Tahun 2012 Tentang Bahan yang Mengandung Zat Adiktif Berupa Produk tembakau Bagi Kesehatan*. Jakarta: Kemenkes R.I.
- Khabour, Alzoubi, Bani-Ahmad, Dodin, Eissenberg, dan Shihadeh. 2012. Acute Exposure to Waterpipe Tobacco Smoke Induces Changes in The Oxidative and Inflammatory Markers in Mouse lung. *Inhalation Toxicology*. Vol. 24 (10): 667–675.
- Kumar, Abbas, Fausto, dan Mitchell. 2013. *Robbins: Basic Pathology*. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier Sanders.
- Kumar, S. 2011. Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System. *Advances in Applied Science Research*. Vol. 2 (1): 129-135.
- Laniado-Laborin, R. 2009. Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Parallel Epidemics of the 21st Century. *International Journal of Enviromental Research and Public Health*. Vol. 6 (1): 209-224.
- Linley, Denyer, McDonnell, Simons, dan Maillard. 2012. Use of Hydrogen Peroxide As A Biocide: New Consideration of Its Mechanisms of Biocidal Action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 67 (7): 1589-1596.
- Lu, Lin, Yao, dan Yen. 2010. Chemical and Molecular Mechanism of Antioxidants: Experimental Approaches and Model System. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Vol. 14 (4): 840-860.
- Lundberg, Martling, Saria, Folkers, dan Rossell. 1983. Cigarette Smoke-Induced Airway Oedema Due To Activation of Capsaicin-Sensitive Vagal Afferents And Substance P Release. *Neuroscience*. Vol. 10 (4): 1361-1368.
- Ma, Zeng, Mo, Wang, Huang, Sun, Yu, dan Liu. 2015. High Mobility Group Box 1: A Novel Mediator of Th2-type Response-induced Airway Inflammation of Acute Allergic Asthma. *Journal of Thoracic Disease*. Vol. 7 (10): 1732-1741.

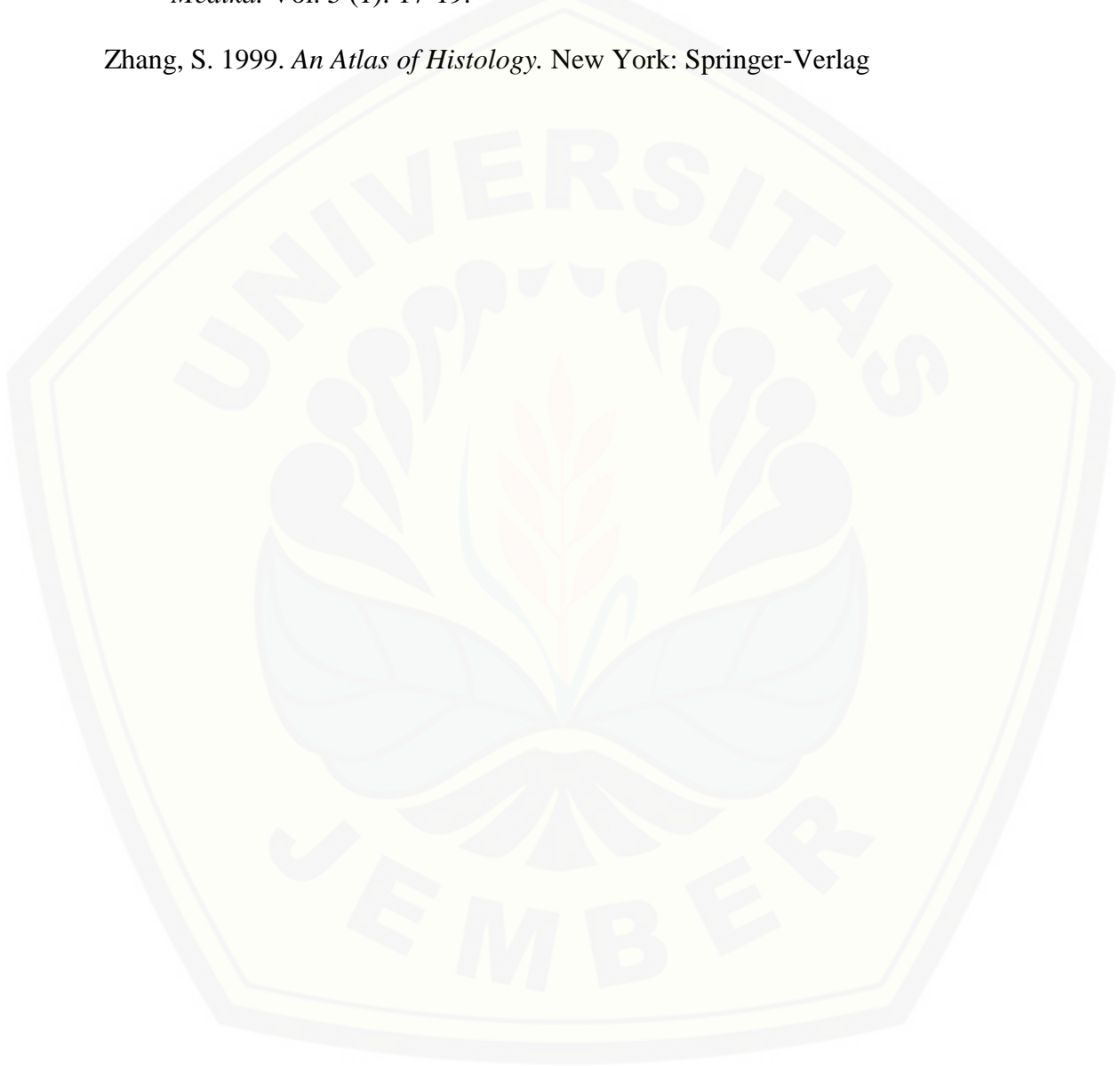
- Mansouri, Embarek, Kokkalouc, dan Kefalas, P. 2005. Phenolic Profile and Antioxidant Activity of the Algerian Ripe Date Palm Fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry*. Vol. 89 (3): 411-420.
- Myahara, R., Karkalas, J. dan Taylor, M. 1999. The Composition of Maturing Omani Dates. *Journal of Science and Food Agriculture*. Vol. 79 (11): 1345-1350.
- Nijveldt, Nood, Hoorn, Boelens, Norren, dan Leeuwen. 2001. Flavonoids: A Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 74 (4): 418-425.
- Nururrohmah. 2014. Pengaruh Perokok Terhadap Kesehatan dan Pembentukan Karakter Manusia. *Prosiding Seminar Nasional*. Vol. 1 (1): 78-84.
- Panda, Chattopadhyay, Chattopadhyay dan Chatterjee, 2000. Vitamin C Prevent Cigarette Smoke-Induce Oxidative Damage In Vivo. *Free Radical Biology And Medicine*. Vol. 29 (2) : 115-124.
- Pearce, E. C. 2007. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Pereira, Valentao, Pereira, dan Andrade. 2009. Phenolics: From Chemistry to Biology. *Molecules*. Vol. 14 (1): 2202-2211.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2003. *Kanker Paru: Pedoman dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: PDPI.
- Porth, C. M. 2011. *Essentials of Pathophysiology : Concepts of Altered Health States*. Third Edition. China: Wolters Kluwer Health.
- Prameswari, Y. 2014. "Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Madu Terhadap Gambaran Mikroskopis Paru Pada Mencit Strain Balb/C Jantan Yang Diberi Paparan Asap Rokok". Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Semarang : Universitas Diponegoro.
- Rahman, I. dan Adcock, I. 2006. Oxidative Stress and Redox Regulation of Lung Inflammation in COPD. *European Respiratory Journal*. Vol. 28 (1): 219-242.
- Russel, C. dan Matta, B. 2004. *Tracheostomy: A Multiprofessional Handbook*. London: Greenwich Medical Media Limited.

- Sakr, Zeid, Hasan, Baz, dan Hasan. 2010. Identification of Some Date Palm (*Phoenix dactylifera*) Cultivars by Fruit Characters. *Indian Journal of Science and Technology*. Vol. 3 (3): 338-343.
- Saleh, E., Tawfik, M., dan Abu-Tarboush, H. 2011. Phenolic Contents and Antioxidant Activity of Various Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruits from Saudi Arabia. *Food and Nutrition Sciences*. Vol. 2 (10): 1134-1141.
- Sari, A., Ramdhani, N., dan Eliza, M. 2003. Empati dan Perilaku Merokok di Tempat Umum. *Jurnal Psikologi*. Vol. 30 (2): 81-90.
- Sarma, A. D., Mallick, A. R., dan Gosh, A. K. 2010. Free Radical and Their Role in Different Clinical Conditions : An Overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. Vol. 1 (3): 185-192.
- Satuju, 2010. *Kurma Kasiat dan Olahannya*. Edisi I. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Serrano, Pretel, Botella & Amorós. 2001. Physicochemical Changes During Date Ripening Related To Ethylene Production. *Food Science and Technology International*. Vol. 7 (1): 31-36.
- Shalaby, E. dan Shanab, S. 2013. Review : Antioxidant Compounds, Assays of Determination and Mode of Action. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 7 (10): 528-539.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem*. Edisi II. Jakarta: EGC.
- Singh, S., Gupta, A. dan Verma, A. 2013. Review on Natural Compounds Used For Antioxidant Activity. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 4 (2): 936-949.
- Sitepoe. 2000. *Kekhususan Rokok Indonesia*. Jakarta: PT Gramedia Widia Sarana Indonesia.
- Soetiarto, F. 1995. Mengenal Lebih Jauh Rokok Kretek. *Media Litbangkes*. Vol. 5 (4): 31-33.
- Stahl, W. dan Sies, H. 1997. Antioxidant Defense: Vitamin C, E and Carotenoid. *Diabetes*. Vol. 46 (2): 14-18.
- Sulaiman, W. F. 2014. "Perbandingan Efektivitas Pemberian Kombinasi Vitamin C dan Zink dengan Pemberian Tunggal atau Zink terhadap Kerusakan Struktur

- Histologis Alveolus Paru Mencit Balb/c yang Diberi Paparan Asap Rokok". Tidak Diterbitkan. *Skripsi*. Surakarta : Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty ninth Edition. USA: Pharmaceutical Press.
- Syaifuddin. 2006. *Anatomi Fisiologi untuk Mahasiswa Keperawatan*. Edisi III. Jakarta: EGC.
- The World Bank. 1999. Curbing the Epidemic: Government and the Economics of Tobacco Control. *Tobacco Control*. Vol. 8 (1): 196-201.
- Togatorop, E., Tjandrakirana, dan Budijastuti, W. 2013. Pengaruh Pemberian Filtrat Daun Katuk (*Sauropus androgynus*) terhadap Gambaran Histopatologi Paru yang Dipapar Asap Rokok. *Lentera Bio*. Vol. 2 (3): 223-227.
- Tyner, J., Kim, E. dan Ide, K. 2006. Blocking Airway Mucous Cell Metaplasia by Inhibiting EGFR Antiapoptosis and IL-13 Transdifferentiation Signals. *The Journal of Clinical Investigations*. Vol.116 (2): 309-321.
- Varon, J. dan Marik, P. 1997. Carbon Monoxide Poisoning. *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine*. Vol. 1 (2): 1-12.
- Vart, Postma, Timens, dan Hacken. 2004. Acute Effects of Cigarette Smoke on Inflammation and Oxidative Stress: A Review. *Thorax*. Vol. 59 (8): 713-721.
- Vayalil, P. 2002. Antioxidant and Antimutagenic Properties of Aqueous Extract of Date Fruit (*Phoenix dactylifera* L. Areaceae). *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. Vol. 50 (3): 610-617.
- Vayalil, P. 2012. Date Fruits (*Phoenix dactylifera* Linn): An Emerging Medicinal Food. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Vol. 52 (3): 249-271.
- Winarsi. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas : Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius.
- World Health Organization. 2008. *WHO Report on The Global Tobacco Epidemic*. Brazil: WHO.
- Xu, Wan, Wang, Tian, Li, Wu, Fan, Chen, Shen, dan Wen. 2015. Berberine Attenuates Cigarette Smoke-induced Airway Inflammation and Mucus Hypersecretion in Mice. *International Journal Clinical and Experimental Medicine*. Vol. 8 (6): 8641-8647.

Zen, A., Pertiwi, D., dan Chodidjah. 2013. Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap Kadar Hemoglobin: Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Rendah Zat Besi (Fe). *Sains Medika*. Vol. 5 (1): 17-19.

Zhang, S. 1999. *An Atlas of Histology*. New York: Springer-Verlag



## LAMPIRAN

### LAMPIRAN A. Perhitungan Dosis Bahan Uji yang Diberikan pada Hewan Coba

#### A.1. Kelompok kontrol positif

Dosis vitamin C pada marmut = 15 mg/400 g BB (Panda *et al.*, 2000)

Konversi dosis marmut ke dosis mencit = 0,08

Dosis vitamin C pada mencit (20 g) =  $0,08 \times 15 \text{ mg} = 1,2 \text{ mg}/20 \text{ g BB mencit} = 60 \text{ mg/kg BB/hari}$

#### A.2. Kelompok perlakuan dosis I

Dosis yang digunakan pada mencit =  $\frac{1}{2} \times \text{dosis II} = \frac{1}{2} \times 10 \text{ ml/kg BB/hari} = 5 \text{ ml/kg BB/hari}$ .

#### A.3. Kelompok perlakuan dosis II

Dosis sari buah kurma sebagai peningkat hemoglobin pada tikus = 1,6 ml/200g BB.

Konversi dosis tikus ke mencit = 0,14

Dosis yang digunakan pada mencit (20 g) =  $0,14 \times 1,6 \text{ ml} = 0,224 \text{ ml}/20 \text{ g BB mencit} \approx 0,2 \text{ ml}/20 \text{ g} = 10 \text{ ml/kg BB/hari}$

#### A.4. Kelompok perlakuan dosis III

Dosis yang digunakan pada mencit =  $2 \times \text{dosis II} = 2 \times 10 \text{ ml/kg BB/hari} = 20 \text{ ml/kg BB/hari}$ .



## LAMPIRAN B. Perhitungan pengenceran bahan uji

## B.1. Kelompok kontrol positif

Volume vitamin C yang diberikan :  $60 \text{ mg/kg BB} \times 1 \text{ ml/6 mg} = 10 \text{ ml/kg BB}$

## B.2. Kelompok perlakuan dosis I

Dosis yang digunakan adalah  $5 \text{ ml/kg BB/hari}$ .

Pengenceran antara sari kurma dan aquadest adalah  $2 : 1$

Volume aquadest yang diberikan untuk  $1 \text{ kg BB}$  adalah  $\frac{1}{2} \times 5 \text{ ml} = 2,5 \text{ ml}$

Total volume yang diberikan adalah  $5 \text{ ml} + 2,5 \text{ ml} = 7,5 \text{ ml/kg BB}$

## A.5. Kelompok perlakuan dosis II

Dosis yang digunakan adalah  $10 \text{ ml/kg BB/hari}$ .

Pengenceran antara sari kurma dan aquadest adalah  $2 : 1$

Volume aquadest yang diberikan untuk  $1 \text{ kg BB}$  adalah  $\frac{1}{2} \times 10 \text{ ml} = 5 \text{ ml}$

Total volume yang diberikan adalah  $10 \text{ ml} + 5 \text{ ml} = 15 \text{ ml/kg BB}$

## A.6. Kelompok perlakuan dosis III

Dosis yang digunakan adalah  $20 \text{ ml/kg BB/hari}$ .

Pengenceran antara sari kurma dan aquadest adalah  $2 : 1$

Volume aquadest yang diberikan untuk  $1 \text{ kg BB}$  adalah  $\frac{1}{2} \times 20 \text{ ml} = 10 \text{ ml}$

Total volume yang diberikan adalah  $20 \text{ ml} + 10 \text{ ml} = 30 \text{ ml/kg BB}$

## LAMPIRAN C. Skor Pengamatan Histopatologi Organ Paru

## C.1. Kelompok Normal

Mencit	1			2			3			Median
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## C.2. Kelompok Kontrol Negatif (Aquadest 2,5 ml/kgBB)

KEL	1			2			3			Median
1	1	0	1	1	1	1	1	2	0	1
2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1
4	3	2	2	3	3	3	3	3	2	3

## C.3. Kelompok Kontrol Positif (Vitamin C 60 mg/kgBB)

KEL	1			2			3			Median
1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0
2	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
3	2	1	0	0	0	1	0	1	0	0
4	2	1	1	1	0	1	1	2	0	1

## C.4. Kelompok Perlakuan Dosis I (Sari Buah Kurma 5 ml/kgBB)

KEL	1			2			3			Median
1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
4	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0



## LAMPIRAN D. Hasil Analisis Data

## D.1 Uji Kruskal Wallis

## Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank
Skor	Normal	4	10.00
	Kontrol negatif	4	22.25
	Dosis I	4	10.00
	Dosis II	4	10.00
	Dosis III	4	10.00
	Kontrol positif	4	12.75
	Total	24	

Test Statistics<sup>a,b</sup>

	Skor
Chi-Square	19.137
df	5
Asymp. Sig.	.002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Perlakuan

## D.2 Uji Mann Whitney

## Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Normal	4	2.50	10.00
	Kontrol negatif	4	6.50	26.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.494
Asymp. Sig. (2-tailed)	.013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Normal	4	4.50	18.00
	Dosis I	4	4.50	18.00
Total		8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Normal	4	4.50	18.00
	Dosis II	4	4.50	18.00
Total		8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Normal	4	4.50	18.00
	Dosis III	4	4.50	18.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Normal	4	4.00	16.00
	Kontrol positif	4	5.00	20.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

Perlakuan		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Kontrol negatif	4	6.50	26.00
	Dosis I	4	2.50	10.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.494
Asymp. Sig. (2-tailed)	.013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

Perlakuan		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Kontrol negatif	4	6.50	26.00
	Dosis II	4	2.50	10.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.494
Asymp. Sig. (2-tailed)	.013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kontrol negatif	4	6.50	26.00
Dosis III	4	2.50	10.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.494
Asymp. Sig. (2-tailed)	.013
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Kontrol negatif	4	6.25	25.00
Kontrol positif	4	2.75	11.00
Total	8		



**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	11.000
Z	-2.139
Asymp. Sig. (2-tailed)	.032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.057 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Dosis I	4	4.50	18.00
	Dosis II	4	4.50	18.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Dosis I	4	4.50	18.00
	Dosis III	4	4.50	18.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Dosis I	4	4.00	16.00
Kontrol positif	4	5.00	20.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor Dosis II	4	4.50	18.00
Dosis III	4	4.50	18.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Dosis II	4	4.00	16.00
	Kontrol positif	4	5.00	20.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

**Ranks**

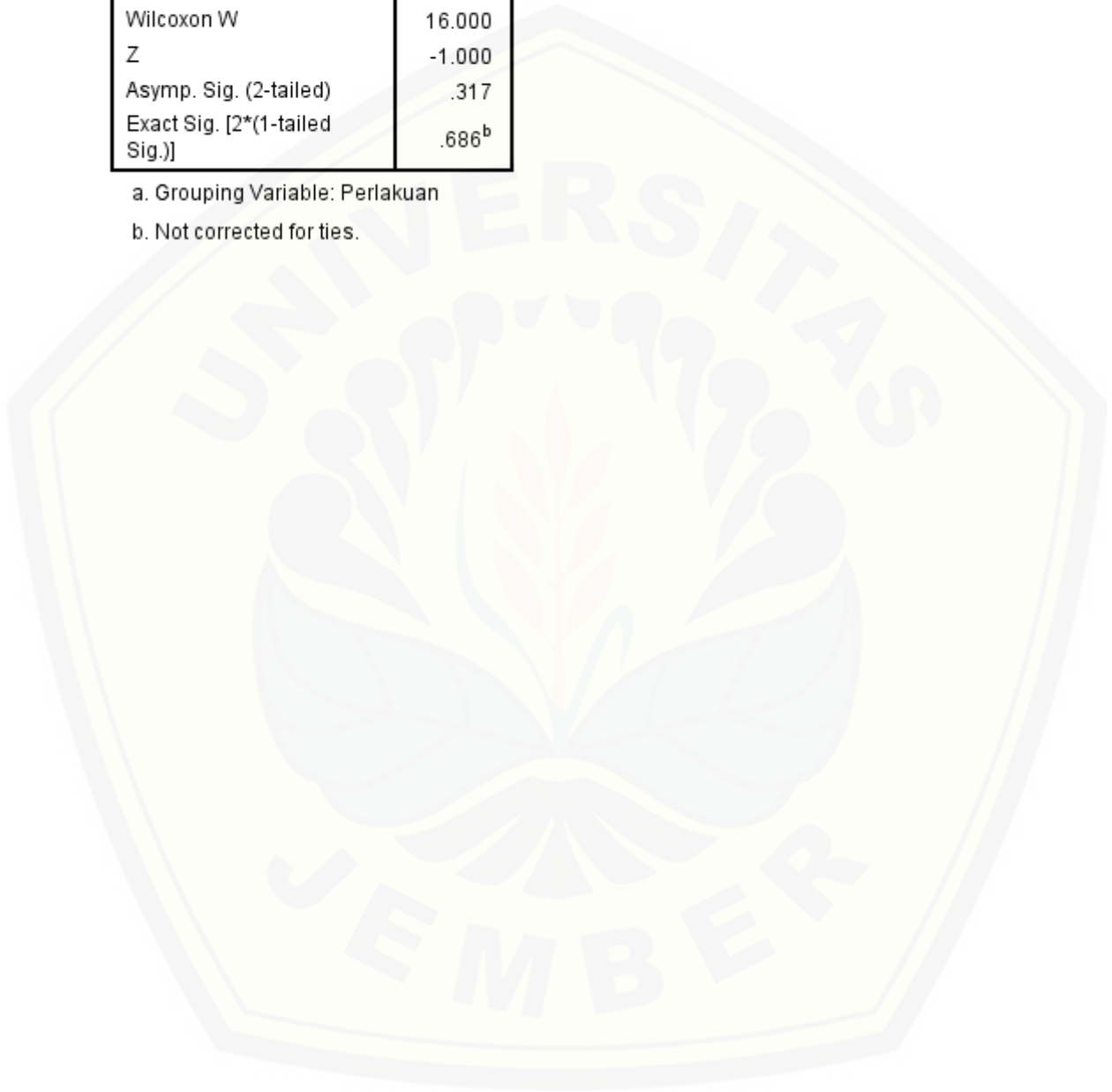
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skor	Dosis III	4	4.00	16.00
	Kontrol positif	4	5.00	20.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Skor
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.



LAMPIRAN E. Dokumentasi




Gambar 1. Proses Pemaparan Asap Rokok



Gambar 2. Proses Pengambilan Organ Paru

LAMPIRAN F. Surat pernyataan



**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI**

Kampus A, Jl. Mayjen Prof Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131 Telp. : 031-5020251, 5030252, 5030253 Ext. : 151, 182, 153 Fax : 031-5026333  
Website : <http://www.fk.unair.ac.id> e mail : [labpa@unair.ac.id](mailto:labpa@unair.ac.id)

---

**SURAT PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr.Heriyawati.,Sp.PA  
NIP : 197405152014122001  
Jabatan : Koordinator Pelayanan Lab.Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga  
Surabaya


Menerangkan bahwa :

Nama : Hawwin Elina Arizka  
NIM : 122210101039  
Judul penelitian : Pengaruh pemberian sari buah kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi paru mencit *alb-c* yang dipapar asap rokok.

Telah melakukan pemrosesan slide penelitian di laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga Surabaya

Demikian surat ini dibuat untuk dipergunakan sebaik- baiknya

Terima kasih



(dr.Heriyawati.,Sp.PA)