

**AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF DARI EKSTRAK KURMA  
RUTHAB (*Phoenix dactylifera*) PADA HISTOLOGI HEPAR  
MENCIT (*Mus musculus*) BETINA YANG DIINDUKSI  
PARACETAMOL**

**SKRIPSI**



**OLEH:**

**NURUL NAHDIYAH**

**NIM : H71214018**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI**

**JURUSAN SAINS**

**FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL**

**SURABAYA**

**2018**

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Nurul Nahdiyah

NIM : H71214018

Program Studi : Biologi

Angkatan : 2014

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**Aktivitas Hepatoprotektif dari Ekstrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera*) pada Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina yang Diinduksi Paracetamol.**

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian pernyataan keaslian ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, Juli 2018

Tanda tangan



Nurul Nahdiyah


**AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF DARI EKSTRAK KURMA RUTHAB  
(*Phoenix Dactylifera*) PADA HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus  
musculus*) BETINA YANG DIINDUKSI PARACETAMOL**

Disusun oleh  
Nurul Nahdiyah  
H71214018

Telah dipertahankan didepan dewan penguji pada tanggal  
18 Juli 2018 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk  
memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si)

Susunan Dewan Penguji


Surabaya, 27 Juli 2018  
Pembimbing (Penguji) I

  
Risa Purnamasari, M.Si  
NIP. 201409002

Surabaya, 25 Juli 2018  
Pembimbing (Penguji) II

  
Eko Teguh Pribadi, M.Kes  
NIP. 198001152014031001

Surabaya, 25 Juli 2018  
Penguji III

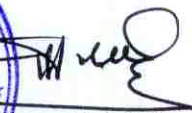
  
Sri Hidayati L, M.Kes  
NIP. 198201252014032001

Surabaya, 25 Juli 2018  
Penguji IV

  
Dr. Eni Purwanti, M.Ag  
NIP. 196512211990022001

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
UIN Sunan Ampel Surabaya



  
Dr. Eni Purwanti, M.Ag  
NIP. 196512211990022001

## PERSETUJUAN PEMBIMBING

Setelah memeriksa dan memberikan arahan terhadap skripsi yang ditulis oleh:

Nama : Nurul Nahdiyah

NIM : H71214018

Program Studi : Biologi

yang berjudul: **“AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF DARI EKSTRAK KURMA RUTHAB (*Phoenix Dactylifera*) PADA HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) BETINA YANG DIINDUKSI PARACETAMOL”**,  
saya berpendapat bahwa skripsi tersebut dapat diajukan untuk disidangkan

Surabaya, 06 Juli 2018

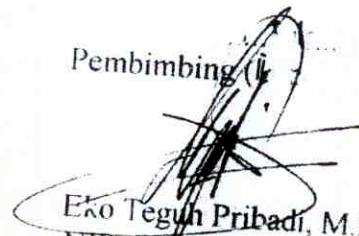
Pembimbing I



Risa Purnamasari, M.Si.

NIP. 201409002

Pembimbing II



Eko Teguh Pribadi, M.Kes  
NIP. 198001152014031901



**KEMENTERIAN AGAMA**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL SURABAYA**  
**PERPUSTAKAAN**

Jl. Jend. A. Yani 117 Surabaya 60237 Telp. 031-8431972 Fax.031-8413300  
E-Mail: perpus@uinsby.ac.id

---

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika UIN Sunan Ampel Surabaya, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Nurul Nahdiyah  
NIM : H71214018  
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Sains/ Biologi  
E-mail address : nurulnahdiyah1996@gmail.com

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif atas karya ilmiah :

Sekripsi     Tesis     Desertasi     Lain-lain (.....)  
yang berjudul :

Aktivitas Hepatoprotektif dari Ekstrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera*) terhadap Sayatan Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina yang Diinduksi Paracetamol

---

---

beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain secara *fulltext* untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan atau penerbit yang bersangkutan.

Saya bersedia untuk menanggung secara pribadi, tanpa melibatkan pihak Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah saya ini.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 02 Agustus 2018

Penulis

(Nurul Nahdiyah)













sehingga menekan glutathion hepar kemudian berikatan kovalen dengan protein. Ikatan kovalen ini berhubungan dengan toksisitas parasetamol yang mengakibatkan kerusakan hepar. Pada manusia dilaporkan efek hepatotoksik terjadi pada dosis tunggal 10-15 g yang muncul sekitar 2 sampai 4 hari setelah asupan dosis toksik, sedangkan pada tikus terjadi pada dosis 2,5 g/kgbb. Dosis maksimal harian untuk parasetamol adalah 3000 mg (Ferrel dkk, 2010).

Menurut Pauls, dkk (2012) obat-obat seperti estrogen, androgen, chlorpromazine, asam klavulanat, dan piroxicam dapat menyebabkan kolestatis. Kolestatis adalah kegagalan cairan empedu masuk kedalam duodenum. Obat lain seperti amiodaron dapat menyebabkan perlemakan hati. Penggunaan dosis toksik dari produk yang mengandung aspirin, asetaminofen, ibuprofen, naproxen dan ketoporofen dapat meningkatkan resiko hepatotoksik dan *hemorrhagic* saluran pencernaan yang didukung dengan konsumsi minuman beralkohol.

Di Prancis, terdapat sebuah penelitian yang menunjukkan populasi DILI (*Drug Induce Liver Injury*) sekitar 13,9 kasus/100.000, dua orang (5,9%) meninggal dan 4 dari 34 (11,8%) pasien dirawat di rumah sakit. Di Singapura, transplatasi hati bahkan sebanyak 14%. 96% pasien dengan gangguan fungsi hati masih banyak yang diberikan obat penginduksi penyakit hati diantaranya ranitidin, seftriakson, dan parasetamol pada tahun 2012 di rumah sakit Tasikmalaya (Sa'roni, 2012). Paracetamol banyak diteliti dapat menyebabkan toksisitas pada hepar.

Hati (hepar) merupakan organ yang penting didalam tubuh, antara lain karena hati sangat berperan dalam sistem detoksifikasi dan metabolisme tubuh. Kerusakan hati dapat diakibatkan oleh infeksi atau intoksikasi zat kimia. Paparan zat kimia yang dapat menyebabkan kerusakan hati terjadi melalui inhalasi, pemberian per oral, atau parenteral (Guyton dan Hall, 2009). Hati merupakan organ metabolik, sekretorik dan imunologik. Semua substansi termasuk obat dimetabolisme di hati. Penggunaan obat yang berlebihan contohnya obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dapat menyebabkan kerusakan hati. Toksisitas pada hepar ini dapat dikurangi dengan adanya senyawa antioksidan. (Hayati dkk, 2014). Salah satu buah yang terdapat kandungan antioksidan adalah kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*).

Kurma (*Phoenix dactylifera*) merupakan buah yang bisa digunakan untuk agen hepatoproteksi karena sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh Arem *et al* (2014), menyatakan bahwa efek hepatoproteksi terjadi pada tikus (*Rattus novergicus*) yang diberi asam dikloroasetik (DCA) dengan hepatoprotektor ekstrak kurma (*Phoenix dactylifera*) sebanyak 0,5 dan 2 g/l. Hasil dari percobaan tersebut mengalami peningkatan kadar serum AST, ALT dan LDH apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) dapat digunakan sebagai hepatoproteksi karena mempunyai kandungan senyawa antioksidan. Cara kerja senyawa antioksidan adalah berikatan dengan































*margaric, arachidic, heneicosanoic* dan asam *tricosanoic*, serta lemak yang tidak tersaturasi seperti *palmitoleic, oleic, linoleic*, dan asam *linoleic*. Kurma (*Phoenix dactylifera*) juga dikenal sebagai buah dengan kandungan protein tertinggi yaitu 2,3-5,6% dibandingkan dengan buah-buahan lain, seperti apel (0,3%), jeruk (0,7%), pisang (1,0%), dan anggur (1,0%) (Assirey, 2014).

Telah ditemukan bahwa terdapat 23 asam amino yang berbeda tergantung didalam protein kurma, contohnya *aspartic acid, threonine, serine, glutamic acid, poline*, dan *alanine*. Pada stadium Khalal, kebanyakan kandungan asam amino pada kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki konsentrasi yang lebih tinggi. Dalam beberapa riset juga ditemukan bahwa kurma (*Phoenix dactylifera*) mengandung serat yang memiliki efek baik terhadap kesehatan. Kurma (*Phoenix dactylifera*) mengandung 0,5-3,9% pektin, sebagaimana yang diketahui bahwa pektin dapat mengurangi faktor risiko penyakit metabolik yang berkaitan dengan penyakit hati dan diabetes, serta serat yang terdapat dalam kurma (*Phoenix dactylifera*) juga berfungsi untuk menurunkan level kolesterol dalam tubuh (Assirey, 2014). Senyawa antioksidan yang terdapat pada kurma (*Phoenix dactylifera*) adalah tanin yang berfungsi sebagai hepatoproteksi pada hepar (Rahayu dkk, 2015).

#### **4. Manfaat Kurma (*Phoenix dactylifera*)**

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan bahwa kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki berbagai macam manfaat dalam



radikal bebas, antioksidan mempunyai dua cara yaitu dengan donor atom hidrogen sehingga menjadi lebih stabil dan kedua yaitu memperlambat laju autooksidasi (William, 2015).

Mekanisme kerja antioksidan sebagai donor atom hidrogen biasanya dilakukan oleh antioksidan primer. Senyawa-senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan primer mampu memutus rantai reaksi pembentukan radikal bebas dengan memberikan ion hidrogen atau elektron pada radikal bebas sehingga menjadi produk yang stabil. Senyawa yang digolongkan sebagai antioksidan primer adalah kelompok senyawa asam askorbat (vitamin C), kelompok senyawa asam galat, BHT, BHA, TBHQ, PG, dan tokoferol (Najalaksmi dan Narishimhan, 2006).

Sedangkan mekanisme kerja antioksidan untuk memperlambat laju autooksidasi biasanya dilakukan oleh antioksidan sekunder. Antioksidan sekunder berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas, menginaktifkan singlet oksigen, menyerap radiasi ultraviolet dan bekerja sinergis dengan antioksidan primer. Senyawa yang digolongkan sebagai antioksidan sekunder adalah asam tiopropionat, dilauril dan distearil ester, polifenol (Najalaksmi dan Narishimhan, 2006).

Semakin banyak fenol maka aktivitas antioksidan semakin meningkat (Andarwulan dkk, 2013). Dalam menghambat pembentukan radikal bebas, polifenol juga dapat berperan antioksidan yang berfungsi untuk melengkapi kekurangan elektron







Allen (2002) menjelaskan bahwa struktur primer ditemukan pada lobulus hepar adalah sebagai berikut: Pelat hepatosit yang membentuk sebagian besar lobulus, Triad Portal di setiap sudut heksagonal, Vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus, Sinusoid hepar dari vena sentral ke triad portal, Makrofag hepar (sel Kupffer), Canaliculi biliaris terbentuk antar dinding hepatosit yang berdekatan, Space of Disse - ruang kecil antara sinusoid dan hepatosit. Selain cabang vena porta dan arteri hepatica yang melingkari bagian perifer lobulus hepar juga terdapat saluran empedu (Janquiera dan caniero, 2009).

#### **a. Parenkim Sel Hepar**

Parenkim hepar terdiri dari sel hepar atau hepatosit, yang tersusun radier, bertumpukan, dan membentuk lapisan sel yang tebal satu sama lain. Parenkim hepar tersusun dalam rangkaian lempeng atau lembaran cabang dan beranastomosis dengan bebas, membentuk struktur seperti busa. Celah diantara lempeng tersebut mengandung sinusoid hepar. Hepatosit berbentuk poligonal, berukuran 20-35  $\mu\text{m}$  dengan membran sel yang jelas. Inti sel bulat atau lonjong dengan permukaan teratur dan besarnya bervariasi antara sel yang satu dengan sel yang lain. Setiap inti mempunyai granula kromatin yang tampak jelas dan tersebar dengan satu atau lebih anak inti (Lesson dkk, 2010).



**b. Sinusoid Hepar**

Sinusoid hepar merupakan suatu pembuluh yang melebar tidak teratur dan hanya terdiri dari satu lapisan sel endotel yang tidak kontinu. Sinusoid kapiler hepar mempunyai batas yang tidak sempurna dan memungkinkan pengaliran makromolekul dengan mudah dari lumen ke sel hepar dan sebaliknya. Sinusoid dikelilingi dan disokong oleh selubung serabut retikuler halus yang penting untuk mempertahankan bentuknya (Janquiera dan caniero, 2009).

**c. Kanalikuli Biliaris**

Merupakan celah tubuler yang hanya dibatasi oleh membran plasma hepatosit dan mempunyai sedikit mikrovili pada bagian dalamnya. Kanalikuli biliferus membentuk anastomosis yang kompleks disepanjang lempeng lobulus hepar dan berakhir dalam daerah porta. Beberapa kanalikuli biliferus membentuk duktus biliferus yang bermuara dalam duktus biliferus dalam segitiga porta. Duktus biliferus bersatu membentuk duktus hepar (Janquiera dan caniero, 2009).

**d. Triad Porta**

Merupakan tempat dimana tiga atau lebih unit lobulus bertemu dimana terdapat akumulasi jaringan pengikat. Triad porta mengandung cabang dari vena porta, arteri hepatica, dan duktus biliferus (Janquiera dan caniero, 2009).





Hepatotoksik parasetamol terjadi karena terbentuknya metabolik reaktif di dalam hati. Parasetamol di dalam hati mengalami metabolisme, sebagian besar parasetamol akan dikonjugasikan dengan asam glukuronat dan asam sulfat (Kumar dkk, 2009).

Sisanya oleh enzim sitokrom P-450 mikrosomal dioksidasi sehingga membentuk suatu metabolit elektrofil N-asetyl-p-*benzoquinonimina* (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik. Hipotesis mekanisme toksisitas parasetamol dibagi menjadi 2, yaitu melalui interaksi kovalen dan interaksi nirkovalen. Interaksi kovalen terjadi karena pemberian parasetamol dosis toksik akan menguras kandungan glutathion (GSH) sehingga NAPQI akan berikatan secara kovalen dengan makromolekul protein sel hati, yang mengakibatkan terjadinya kerusakan sel hati (Philips dkk, 2010).

Interaksi nirkovalen melibatkan pembentukan radikal bebas NAPQI, pembangkitan oksigen reaktif, anion superoksida, serta gangguan homeostatis Ca, yang semuanya akan menyebabkan terjadinya kematian sel. Pada keadaan nekrosis, sel-sel hati pecah sehingga enzim *Alanine transaminase* (ALT) yang terdapat dalam sel hati akan keluar dan masuk ke dalam aliran darah di sekitar vena sentralis sehingga terjadi kenaikan aktivitas ALT melebihi normal (Philips dkk, 2010).

Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati. Kenaikan kadar transaminase serum disebabkan oleh sel-

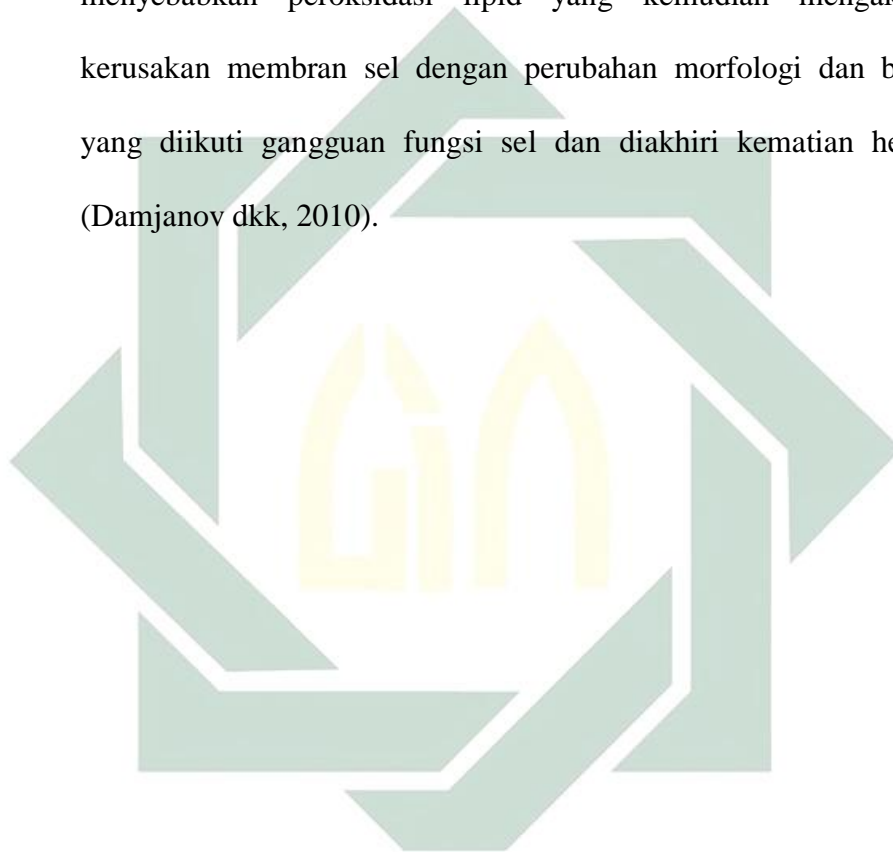
sel yang kaya akan transaminase mengalami nekrosis atau hancur. Enzim-enzim tersebut masuk ke dalam peredaran darah. Kadarnya dalam darah tidak hanya disebabkan oleh kerusakan hati karena enzim-enzim tersebut, terutama AST juga terdapat pada organ-organ tubuh yang lain. Hal-hal yang dapat meningkatkan kadar AST dan ALT antara lain adalah penyakit jantung, ginjal, trauma otot yang berat, dan penyakit pada saluran pencernaan (Damjanov dkk, 2011).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kerusakan hati dapat diinduksi dengan karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ), galaktosamin, dan parasetamol dosis tinggi. Hepatotoksitas parasetamol pada manusia dapat terjadi dalam penggunaan dosis tunggal 10 sampai 15 g (200 hingga 250 mg/kgBB). Pada penelitian Erdiana (2009) dosis parasetamol 180 mg/kgBB tikus sudah dapat menimbulkan kerusakan hati.

## **2. Efek Samping**

Efek samping yang terjadi antara lain reaksi hipersensitivitas dan kelainan darah. Efek merugikan paling serius akibat overdosis asetaminofen akut berupa nekrosis hati yang fatal. Nekrosis tubulus ginjal dan koma hipoglikemik mungkin juga terjadi. Hepatotoksitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol. Efek samping ini juga bisa terjadi pada perubahan morfologi hepar (Damjanov dkk, 2010).

Perubahan morfologi hepatosit diawali dengan stres oksidatif yang mengakibatkan peroksidasi lipid dan malondialdehid (MDA) sebagai produk akhir. Stres oksidatif terjadi bila prooksidan yang diperantarai oksigen reaktif bersifat dominan terhadap antioksidan. Stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian mengakibatkan kerusakan membran sel dengan perubahan morfologi dan biokimia yang diikuti gangguan fungsi sel dan diakhiri kematian hepatosit. (Damjanov dkk, 2010).





Penggunaan parasetamol yang berlebihan dan terus-menerus (*drug abuse*) membuat jalur sulfat dan glukoronat menjadi jenuh sehingga jalur detoksifikasi parasetamol lebih banyak dilakukan oleh sitokrom P450. Akibat NAPQI menjadi sangat banyak dan pasokan glutathione untuk sel hepar berkurang. Saat itu juga NAPQI masih dalam bentuk racun dalam hepar dan bereaksi dengan molekul membran sel, mengakibatkan kerusakan dan kematian sel hepar dan akhirnya menyebabkan nekrosis hepar akut (Philips dkk, 2010).

Kematian sel atau jaringan yang hidup disebut nekrosis. Secara mikroskopis jaringan nekrosis seluruhnya berwarna kemerahan dan tidak mengambil zat warna hematoxilin. Pada nekrosis kerusakan banyak terjadi pada darah inti, perubahan inti diantaranya adalah

1. Inti menyusut, batas tidak teratur
2. Inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (pinotik)
3. Inti terbagi-bagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksi)
4. Inti tidak lagi mengambil zat warna, karena itu pucat dan tidak nyata (kariolisis) (Philips dkk, 2010).





























- b) Masukkan ke dalam 3 tahap parafin cair, masing-masing selama 1 jam.
- c) Buat cetakan parafin berbentuk kubus dari kertas yang permukaannya licin. Ukuran cetakan menyesuaikan ukuran sampel (standar: 2x2x2).
- d) Tuang parafin cair ke dalam cetakan, lalu masukkan sampel. Atur posisi sampel sedemikian rupa sesuai dengan kebutuhan saat *sectioning*.
- e) Biarkan hingga parafin mengeras (3 jam sampai *overnight*).

#### 7. *Sectioning*

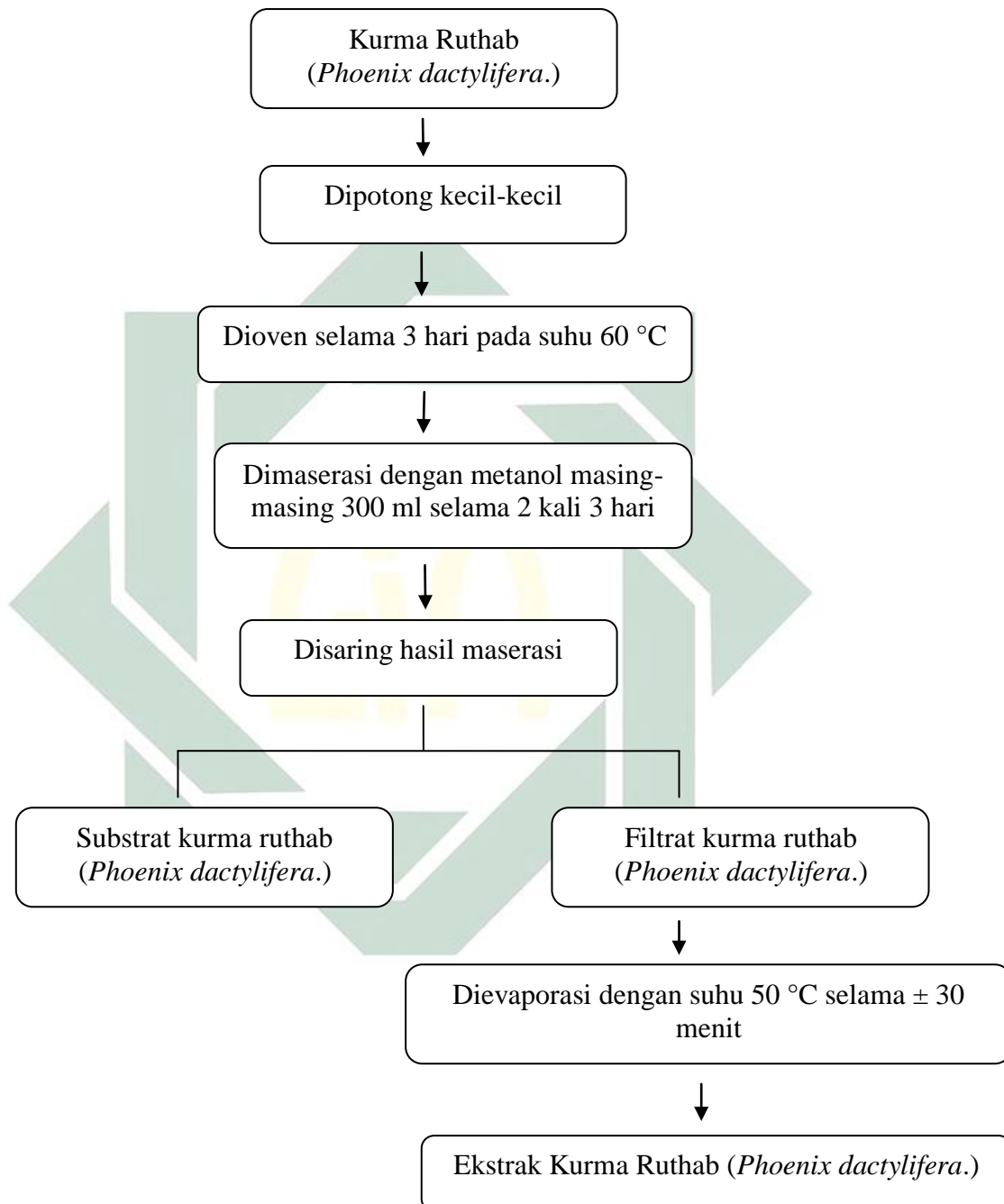
- a) Buka cetakan parafin.
- b) Pasang blok parafin berisi sampel ke permukaan *holder*. Rapikan sisi-sisinya agar lebih mudah dipotong (*trimming*).
- c) Pasang *holder* ke mikrotom. Atur pisau dan ketebalan irisan pada mikrotom sesuai dengan kebutuhan. Hew: 4-5 mikron Tumb: 10-15 mikron
- d) Potong blok parafin hingga menghasilkan pita dan sampel teriris pada bagian yang diinginkan.
- e) Ambil bagian sampel yang diinginkan dengan bantuan pisau dan kuas.
- f) Letakkan irisan ke dalam *water bath* yang diisi akuades bersuhu 40-45°C untuk mengembangkan pita hasil irisan.
- g) Oleskan Mayer's albumin (putih telur ayam kampung : gliserin 1:1) ke permukaan *slide glass*.





## F. Kerangka Operasional

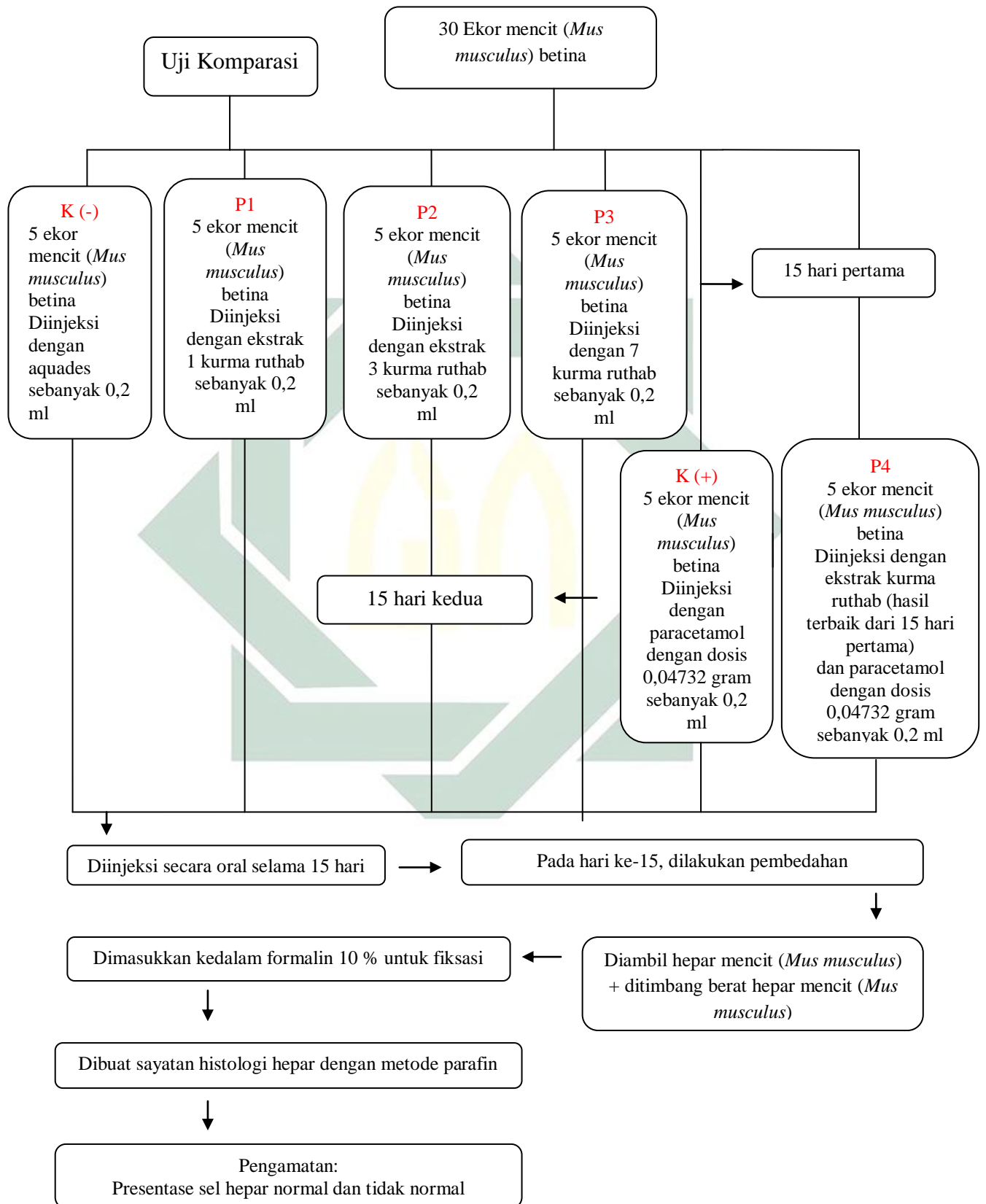
### 1. Pembuatan Ekstrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera.*)







## 3. Pemberian Perlakuan



## G. Analisis Data

Skor sel hepar yang mengalami nekrosis pada sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) berupa skala data nominal ordinal, uji komparasi, dan akan diolah menggunakan aplikasi SPSS 21.0. Berdasarkan skala data tersebut, maka uji yang digunakan adalah uji chi-square baik pada kelompok pre-eksperimen dan kelompok eksperimen karena sampel pada penelitian ini terdiri dari 2 sampel atau lebih dan saling bebas (*independent*) maka termasuk kedalam uji non-parametrik. Sedangkan hasil pada uji chi-square ini adalah  $\alpha > 0,05$  maka  $H_0$  pada penelitian ini diterima. Hasil ini berlaku baik pada kelompok pre eksperimen maupun kelompok eksperimen.



perbedaan antara skor perubahan nekrosis dan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) yang telah diberikan.

Sebagaimana hasil penelitian pada kelompok perlakuan 1 yang memiliki rerata nilai skor perubahan nekrosis yang lebih banyak dari pada kelompok kontrol negatif yaitu 2. Hal ini menunjukkan bahwa dosis pada kelompok perlakuan 1 belum bisa dikatakan sebagai dosis yang sesuai untuk hepatoprotektif.

Dalam penelitian ini, rerata skor perubahan nekrosis hepar mencit (*Mus musculus*) pada kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 hasilnya sama dengan kelompok kontrol. Hal ini dapat dimungkinkan bahwa pada saat pengamatan preparat histologi sel hepar, sel tersebut mengalami nekrosis hanya saja dalam jumlah yang sedikit atau tidak merusak hampir seluruh hepar karena sistem imun tubuh menetralkan kerusakan yang terjadi (Peter dkk, 2007), karena waktu yang dibutuhkan oleh sel imun dalam tubuh untuk memperbaiki kerusakan pada jaringan tubuh adalah sekitar 3-5 hari (Dahlan, 2017).

Sel hepar akan mengalami nekrosis dan kerusakan lain yang terjadi dalam jumlah yang banyak apabila terdapat induksi dari zat lain dari luar tubuh yang dapat membahayakan sel hepar dan diinduksi dalam jumlah yang berlebihan (Peter dkk, 2007). Sedangkan waktu yang diperlukan oleh suatu zat toksik seperti parasetamol untuk bisa menyebabkan kerusakan atau nekrosis dalam jumlah besar adalah sekitar 1-5 hari (Hudyarisandi, 2016).

Pada penelitian ini rerata perubahan skor nekrosis pada kelompok kontrol negatif adalah 1,6 yang mewakili bahwa tidak terjadi nekrosis dan atau nekrosis



Hasil uji Chi-square menunjukkan bahwa nilai  $\alpha$  pada kelompok eksperimen ini sebesar 0,197 dimana  $\alpha > 0,05$ . Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa  $H_0$  diterima yaitu tidak terdapat perbedaan pada skor perubahan nekrosis, parasetamol, dan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) yang telah diberikan.

Pada penelitian ini dosis parasetamol yang diberikan kepada mencit (*Mus musculus*) sebanyak 0,04732 gram. Dosis ini sesuai dengan konversi dosis pada manusia ke mencit (*Mus musculus*), dosis toksik parasetamol sebanyak 15 gram. Hal ini sesuai dengan penelitian Sinuraya (2011) bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok parasetamol dan kelompok perlakuan. Tetapi hal tersebut bertentangan dengan penelitian ini, dalam penelitian ini dosis 15 gram masih belum mendapat hasil yang signifikan dan bermakna. Hal ini sejalan dengan penelitian dari Anurag dkk (2010) yang menunjukkan bahwa diantara perbandingan hasil dosis parasetamol toksik yang paling bermakna terdapat pada dosis 66 gram. Hal ini juga sejalan dengan penelitian dari Bai dkk (2012) yang menunjukkan bahwa perbandingan hasil dosis parasetamol toksis yang paling bermakna terdapat pada dosis 50 gram.

Mekanisme terbentuknya sel nekrosis setelah pemberian parasetamol berkaitan erat dengan fungsi hati. Parasetamol membentuk suatu gugus radikal bebas yang mempengaruhi lipid membran retikulum endoplasma sehingga menyebabkan perubahan morfologi dari membran retikulum endoplasma. Enzim-enzim retikulum endoplasma akan kehilangan aktivitas katalitiknya.











Selain senyawa tanin, dalam ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) juga terdapat senyawa flavonoid. Senyawa ini yang banyak dikenal sebagai hepatoproteksi dan berkaitan erat dengan pencegahan timbulnya beberapa penyakit seperti penyakit liver (Bandy, 2009). Menurut Middleton (2007), flavonoid merupakan senyawa aktif yang termasuk dalam jenis intermediet antioksidan yang berperan sebagai antioksidan hidrofilik dan lipofilik. Flavonoid merupakan senyawa yang berperan sebagai antioksidan. Mekanisme antioksidan dari flavonoid adalah menangkap ROS secara langsung, mencegah regenerasi ROS dan secara tidak langsung dapat meningkatkan aktivitas antioksidan enzim antioksidan selular.

Flavonoid merupakan senyawa yang paling efektif sebagai scavenger spesies reaktif, misalnya super dioksida, radikal peroksil, dan peroksinitrit dengan cara mentransfer atom  $H^+$  (Bandy, 2009). Pencegahan terbentuknya ROS oleh flavonoid dilakukan dengan berbagai cara, yaitu menghambat kerja enzim xantin oksidase dan Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oksidase, serta mengkelat logam ( $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$ ) sehingga dapat mencegah reaksi redoks yang dapat menghasilkan radikal bebas (Bandy, 2009).

Pada penelitian ini membuktikan bahwa pemberian paracetamol sebanyak 15 gram dapat memberikan pengaruh buruk bagi tubuh diantaranya dapat menyebabkan sel hepar banyak mengalami nekrosis. Pemakaian obat maupun mengkonsumsi vitamin yang berlebihan dan tidak pada ukuran atau dosisnya mampu membahayakan dan menimbulkan penyakit baru pada tubuh. Seperti firman Allah dalam surat Al-Qomar ayat 49 yaitu:





*Artinya: “Makanlah, minumlah, dan bersedekahkanlah, pakaian-pakaian tanpa bersikap sombong dan membanggakan diri, tanpa berlebih-lebihan (HR. Imam Ahmad Ibn Hambal)”*

Berlebih-lebihan artinya melampaui batas, adapaun batas sendiri menurut al-maghriby (2011) antara lain: batas *Thabi'* ata naluri seperti lapar, kenyang halus dan hilangnya dahaga. Batas ekonomis, yaitu apabila pembelanjaan seseorang menurut kuran tertentu dari pemasukannya, yakni ukuran yang tidak menghabiskan seluruh usahanya. Batas *syara'*, karena pemberi syara' telah mengharamkan beberapa jenis makanan diantaranya bangkai, darah, dan daging babi.

Seseorang yang mengerjakan sesuatu atau menggunakan sesuai dengan sikap tidak wajar dan melebihi batas normal, dapat dikatakan bahwa ia telah bersikap *israf* atau melampaui batas wajar. Dalam A-Qur'an kata *israf* sering digunakan untuk menggambarkan celaan Allah SWT terhadap seseorang yang melakukan perbuatan dengan melebihi batas kewajaran. Sebagai contoh, ketika Allah SWT membolehkan manusia makan dan minum sesuai dengan takarannya dan kemudian diikuti dengan celaan terhadap orang yang makan berlebih-lebihan (fatah, 2009).

Ayat tersebut memerintahkan kepada kita untuk memanfaatkan rizki yang telah Allah berikan kepada kita, salah satunya adalah makan dan minum serta semua yang telah Allah halalkan untuk manusia tanpa berlebih-lebihan. Dalam ayat ini secara tidak langsung melarang kita untuk berlebih-lebihan baik dalam segi makanan atau obat-obatan (Choiriyah, 2017).











- Aswani. (2016). Studi Eksperimen Pelepasan Paracetamol secara Terkendali dari Mirkosfer Kitosan. *Skripsi*. Fakultas Teknik. Program Studi Ekstensi Teknik Kimia. Universitas Indonesia.
- Bai., Vivek Kumar., Achhrish Goel. (2012). Formulation, Evaluation, and Stabilization of Paracetamol Syrup. *International Journal Of Pharma Professional's Research Research Article*, 6 (3): 1252-1255.
- Bandy. (2009). Evaluasi Penggunaan Parasetamol Intravena pada Pasien Anaka Rawat Inap di RSUD Mas Amsyar Kasongan Kalimantan Tengah. *Drug Use Evaluation*, 1 (2): 422-426
- Choiriyah. (2017). Tannin As Astringent. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1 (3): 45-49.
- Dahlan. (2017). Pemanfaatan Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman (Tanin dan Saponin) dalam Mengurangi Emisi Metan Ternak Ruminansia. *Jurnal Sain Peternakan Indonesia*, 11 (2): 89-98.
- Damjanov. I Wayan Andi Yoga Kurniawan<sup>1</sup>, Ngurah Intan Wiratmini<sup>2</sup>, Ni Wayan Sudatri. (2010). Gambaran Histologi Hepar Mencit AMBARAN (*Mus musculus* L.) Strain DDW Setelah Pemberian Ekstrak N-Heksana Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) Selama Masa Pra Implantasi dan Pasca Implantasi. *Reseach Gate*, 1 (1): 1-7.
- ..... (2011). Histologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diberi Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*). *Jurnal Simbiosis*, 2 (2): 226- 235.
- Daniel., Nurliana., Sri Estuningsih., Sugito., Dian Masyitha. (2014). Stabilitas Mikrob Usus, Histologi Hati dan Ginjal Mencit Setelah Pemberian Ekstrak *Pliek u* Bumbu Masak Tradisional Aceh. *Jurnal Veteriner*, 15 (3): 370-379.
- Engy. (2011). Acetaminophen administration in pediatric age: an observational prospective crosssectional study. *Italian Journal of Pediatric*, 42 (20): 1-6.
- Erdiana, Hawwin Nadhifah. (2009). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Catella asiatica* L.) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antiinfertilitas terhadap Kadar Enzim GPT-GOT dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina. *Skripsi*. Jurusan Biologi. Fakultas Sains dan Teknologi. UIN Maulana Malik Ibrahim. Malang.

- Fallahi, M. (2001). Studi Histopatologi Pengaruh Pemberian Enteroksin *Enterobacter sakazakii* Pada Mencit (*Mus musculus*) Neonatus. *Skripsi*. Fakultas Kedoktera Hewan. Institut Pertanian Bogor.
- Fatah. (2009). Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus (*Rattus novergicus*) Wistar. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Fathir. (2010). Struktur Histologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Dan Ekor Naga (*Rhaphidophora pinnata* Schott). *Jurnal Simbiosis*, 5 (2): 43-46.
- Fauzi. (2013). Pengaruh Pemberian Filtrat Tauge Kacang Hijau terhadap Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang terpapar MSG. *Jurnal Lenterabio*, 3(3): 186-191.
- Farooq, S.A., Eltayeb S.A., Al-Hasni E.A. 2001. Date and Date Processing Review. *Food Reviews International*, 27 (1): 101-133.
- Ferrel. Ahri Maulida., Syafruddin Ilyas., Salomo Hutahaean. (2010). Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E terhadap Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG). *Jurnal Universitas Sumatera*, 1 (1): 1-6.
- Girotti. (2007). Pengaruh Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In vitro. *Jurnal MIPA UNSRAT Online*, 2 (2): 128-132.
- Gordon, Arianto. (2001). Uji Efek Antikanker Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (*Epipremopsis media*) pada Mencit Putih Jantan Dengan Metode Micronucleus Assay. *Skripsi*. Universitas Andalas.
- Guyton dan Hall. (2009). *Buku ajar fisiologi kedokteran*. 12th ed. Elsevier, Singapura.
- Guyton dan John. (2010). Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-tumour activity. *Int J Clin Exp Med*, 7 (3): 483-491.
- Hayati, T. Armansyah TR., Amalia Sutriana., Dwinna Aliza., Henni Vanda., Erdiansyah Rahmi. (2014). Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Kucing kucingan (*Acalypha indica* L.) pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Peternakan*, 13 (6): 292-298.

- Hudyrisandi. (2016). Analisis Enzim Alanin Amino Transferase (ALAT), Aspartat Amino Transferase (ASAT), Urea Darah, dan Histopatologis Hati dan Ginjal Tikus Putih Galur Sprague Dawley Setelah Pemberian Angklak, 20 (1) : 1-9.
- Hui. (2006). M. Date Trasure. *Agriculture education publication: Tehran, Iran.*
- Irene. (2012). Comparison of Antipyretic and Analgesic Effect of Ibuprofen and Acetaminophen- A Prospective Single Blind Study. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3 (12): 345=347.
- Janquire dan Caniero. (2009). Date Fruit Extract Is a Neuroprotective Agent in Diabetic Peripheral Neuropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: AMultimodal Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 10 (1): 1-9.
- Johnson. (2008). Acute liver failure caused by Paracetamol toxicity: a case report. *Acta Medica Mediterranea*, 33 (55): 55-58
- Kandun. (2008). *Mammals Spesies of the World Thrid Edition.* <<http://www.departments.buncknell.edu>>
- Khasanah, Nur. (2011). Kandungan Buah-Buahan dalam Al-Qur'an: Buah Tin (*Ficus carica L*), Zaitun (*Olea europea L*), Delima (*Punica granatum L*), Anggur (*Vitis vinivera L*), dan Kurma (*Phoenix dactylifera L*) untuk Kesehatan. *Kandungan Buah-buahan Dalam Alqur'an*, 1 (1): 5-29.
- Kiftiyah dan Rosyidah. (2007). Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Cross Mark*, 35 (15): 1-7.
- Klopfleish, Robert. (2013). Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology - a systematic review. *BMC Veterinary Research*, 1 (1): 1-6.
- Knodell. (2000). Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *American Journal of Health-System Pharmacy* , 43 (7) 1709-1714.
- Kruger., Ari Satia Nugraha., Ninisita Sri Hadi., dan Rr. Sri Untari Siwi. (2009). Efek Hepatoprotektif Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.) pada Hati Mencit (*Mus musculus*) Jantan Galur Swiss induksi dengan CCl4. *Jurnal Natur Indonesia*, 11 (1): 24-30.
- Kumar V, Abbas A.K., and Fauso N. (2009). *Adaptasi Cedera dan Kematian Sel.* Dasar Patologi Penyakit. Jakarta: EGC.

- Lesson. Hanan Helmy Latif., Mona A. Abdalla.,Serag Ahmed Farag. (2010). Radio stimulation of phytohormons and bioactive components of coriander seedlings. *Turkish Journal of Biochemistry*, 36 (3): 230-236.
- Manach., Ahmed M.S., Hegazy., Usama A. Fouad. (2014). Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. *Forensic Medicine and Anatomy Research*, 2 (1): 70-79.
- Middleton. (2007). Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. *Hepatology* 1981, 1(5): 431–43.
- Millis, S.E. (2009). *Histology for Pathologies*, 3<sup>rd</sup> Ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Morton, J.F. (2000). *Fruits of Warm Climates*. Florida Fair book. USA.
- Muhammed., Nishina K., Mikawa K., Takao Y., Shiga M., Maekawa N., Obara H. (2007). Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology* 1998, 88 (5): 1300–1309.
- Mustaqni, Ahmad Syamil bin Ahmad. (2002). Keistimewaan kurma dalam Alquran ditinjau dari perspektif ilmu kesehatan. *Skripsi*. Fakultas Ushuludin Universitas Islam Negeri Sultan Syarif Kasim Riau.
- Mustofa, Syazili. (2013). Pengaruh Pemberian Ekstrak Tempe terhadap Fungsi Hati dan Kerusakan Sel Hati Tikus Putih yang Diinduksi Paracetamol. *Juke*, 3 (1): 44-52.
- Najalaksmi dan Narishimham. (2006). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl) terhadap Struktur Histologis Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) setelah Perlakuan dengan Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) secara Oral. *Biosmart*, 6 (2): 91-98.
- Nurdiana. (2009). The Effect of 17-Estradiol on Rat Adrenergic Receptor Density and Vascular Smooth Muscle Contractility. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 26 (2): 1-10.
- Nzaramba. (2008). Ischaemic preconditioning modulates the activity of Kupffer cells during in vivo reperfusion injury of rat liver. *Cell Biochem Funct* 2003, 21 (4): 299–305.

- Oktiari, Sri., Cyla Willa Pebriandini., Helmi Arifin. (2010). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus*) Atlitis (Palinson) terhadap Kerusakan Hati yang diinduksi CCL<sub>4</sub>. *Prosiding seminar nasional dan workhop*, 1 (1) 77-84.
- Ozougwu. (2017). Antibodies to Interleukin-12 Abrogate Established Experimental Colitis in Mice. *J Exp Med* 1995, 182(5):1281–1290.
- Parawisastra. (2010). Hubungan Pemberian Kurma (*Phoenix dactylifera*) Varietas Ajwa terhadap Kadar HDL Darah. *Skripsi*. Program Studi Pendidikan Kedokteran. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Pauls., Senior., Bibi R. Yasin., Hassan A. N. El-Fawal., and Shaker A. Mousa. (2012). Date (*Phoenix dactylifera*) Polyphenolics and Other Bioactive Compounds: A Traditional Islamic Remedy's Potential in Prevention of Cell Damage Cancer Therapeutics and Beyond. *International Journal of Molecular Science*, 16 (1): 30075-30090.
- Peter., Helyes Z Szabo A., Nemeth J., Jakab B., Pinter E., Banvolgyi A., Kereskai L., Keri G., Szolcsanyi. (2007). Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat. *Arthritis Rheum*, 50 (5): 1677–1685.
- Philips., Ching-Wei Chang., Frederick A. Beland., Wade M. Hines., James C. Fuscoe., Tao Han., and James J. Chen. (2010). Identification and Categorization of Liver Toxicity Markers Induced by a Related Pair of Drugs. *Int. J. Mol. Sci*, 12 (1): 4609-4624.
- Program Studi Biologi. (2018). Pedoman Etik Penanganan Hewan Coba. *Prodi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya*. Surabaya, 1-27.
- Qorriana, Rofiatul., La Choviya Hawa., Rini Yulianingsih. (2015). Aplikasi Pra Perlakuan *Microwave Assisted Extraction* (MAE) Pada Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) Menggunakan Rotary Evaporator (Studi Pada Variasi Suhu dan Waktu Ekstraksi). *Jurnal Bioproses Komoditas Tropis*, 3 (1): 32-38.
- Rahardi, Albertus Septian. (2010). Pengaruh Pemberian Rodamin B terhadap Struktur Histologi Sel Hati Mencit. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.



- Rahayu., Safrina Dyah Hardiningtyas., Sri Purwaningsih., Ekowati Handharyani. (2015). Aktivitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-api Putih. *Aktifitas antioksidan dan efek hepatoprotektif JPHPI*, 17 (1): 80-91.
- Rahmani., Ahmad Soni., Sri Widyarti., Aris Soewondo. (2014). Study of Necrosis in the Liver of Formaldehyde and Benzo( $\alpha$ ) Pyrene Exposed-Mice. *The Journal of Tropical Life Science*. 3 (1): 58-62.
- Rosyidah, Nanik Nur dan Kiftiyah. (2007). Efektivitas Pemberian EkstrakKurma Muda terhadap Percepatan kala I Persalinan. *Jurnal Keperawatan dan kebidanan*, 1(1): 114-122.
- Sa'roni. (2012). Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya*) terhadap Kadar Enzim Transaminase GOT-GPT dan Gambaran Histologi Hepar Mencit(*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Karbontetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Skripsi. Jurusan Biologi. Fakultas Sains dan Teknologi. UIN Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Saputri, Ni Komang Apriliana Widi. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga surabaya.
- Satuhu. (2010). Pengaruh Pemberian Esktrak Biji Kakao (*Theobroma cacao*) terhadap Kerusakan Sel Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Paracetamol. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
- Shankar., Godson G Akunna., Chia L.Saalu., Oluwaseyi S Ogumodede., Babaunde. (2002). Aqueous Extract of Date Fruit (*Phoenix Dactylifera*) Protects Testis againstmAtrazine-induced Toxicity in Rat. *World J Life Sci. and Medical Research*, 2 (2): 100-108.
- Senyawa Penangkal Penuaan Dini. (2010). *Mekanisme Antioksidan Menangkal Radikal Bebas*. <[www.inkes.bontangkota.go.id](http://www.inkes.bontangkota.go.id)>
- Shahib. (2009). Toksikopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) pada Pemberian Parasetamol. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Simanjuntak, Lidya., Chairina Sinaga., Fatimah. (2014). Ekstraksi Pigmen Antosianin dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Teknik Kimia*, 1 (1): 1-5.

- Sinuraya, Albert Krisnayudha. (2011). Pengaruh Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus*) sebagai Hepatoprotektor terhadap Kerusakan Histologi Hepar Tikus Putih yang Dipapar Kerusakan Paracetamol. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Struwe, Lena. (2009). *Field identification of the 50 most common plant families in temperate regions*. The State University of New Jersey. <<http://www.rci.rutger.edu>>
- Sydhru dan Mihara. (2000). Pengaruh Pemberian Ekstrak Curcumin Longa dengan Tingkat Toksisitas Parasetamol pada Gaster, Hepar dan Renal Mneicit Jantan Galur Swiss. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 1 (2): 109-119.
- Shihab, Quraish. (2018). *Tafsir Al-Misbah*. Diakses pada tanggal 5 Juli 2018. <[Risalahmuslim.id/tafsiralqomarayat49](http://Risalahmuslim.id/tafsiralqomarayat49)>
- ..... (2018). *Tafsir Al-Misbah*. Diakses pada tanggal 5 Juli 2018. <[Risalahmuslim.id/tafsirala'rafayat31](http://Risalahmuslim.id/tafsirala'rafayat31)>
- Vyawahare., Ibrahim Haruna Sani., Nor Hidayah Abu Bakar., Mohd Adzim Khalili Rohin., Ibrahim Suleiman., Maryam Ibrahim Umar., Nasir Mohamad. (2009). *Phoenix dactylifera* Linn as a potential novel anti-oxidant in treating major opioid toxicity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5 (08): 167-172.
- William, John R., Avin E., Pillay. (2015). Heavy Metals and the Alternate Bearing Effect in the Date Palm (*Phoenix dactylifera*). *Journal of Environmental Protection*, 6 (1): 995-1002.
- Yuwono. (2010). Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol dan Tramadol terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus wistar. *Jurnal Kedokteran Diponggo*, 5 (4): 917-925.