

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH
KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.) TERHADAP
HITUNG JENIS LEUKOSIT EMBRIO
MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI



**OLEH:
ANIS MUKAROMATUL ULA
H71214007**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
JURUSAN SAINS
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL**

**SURABAYA
2018**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Anis Mukaromatul Ula
NIM : H71214007
Program Studi : Biologi
Angkatan : 2014 / Angkatan Pertama

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

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Hitung Jenis Leukosit Embrio Mencit (*Mus musculus*). 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, 17 Juli 2018

Tanda tangan



Anis Mukaromatul Ula

PERSETUJUAN PEMBIMBING

Setelah memeriksa dan memberikan arahan terhadap skripsi yang ditulis oleh:

Nama : Anis Mukaromatul Ula

NIM : H71214007

Program Studi : Biologi

yang berjudul: “PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.) TERHADAP HITUNG JENIS LEUKOSIT EMBRIO MENCIT (*Mus musculus*)”, saya berpendapat bahwa skripsi tersebut dapat diajukan untuk disidangkan

Surabaya, 17 Juli 2018

Pembimbing I

Pembimbing II



Eva Agustina, M.Si.

NIP. 198908302014032008



Romyun Alvy Khoiriyah, M.Si.

NIP. 198306272014032001

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH
KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.) TERHADAP HITUNG
JENIS LEUKOSIT EMBRIO MENCIT (*Mus musculus*)**

Disusun oleh
Anis Mukaromatul Ula
H71214007

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 17 Juli 2018
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat
untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains (S.Si)

Susunan Dewan Penguji

Surabaya, 31 Juli 2018
Pembimbing (Penguji) I



Eva Agustina, M.Si
NIP. 198908302014032008

Surabaya, 30 Juli 2018
Pembimbing (Penguji) II



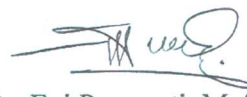
Romyun Alvy Khoiriyah, M.Si
NIP. 198306272014032001

Surabaya, 26 Juli 2018
Penguji III



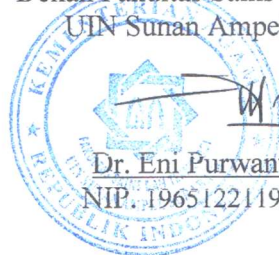
Funsu Andiarna, M.Kes
NIP. 198710142014032002

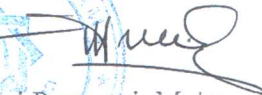
Surabaya, 26 Juli 2018
Penguji IV



Dr. Eni Purwanti, M.Ag
NIP. 196512211990022001

Mengetahui
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Sunan Ampel Surabaya




Dr. Eni Purwanti, M.Ag
NIP. 196512211990022001



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 : ANIS MUKAROMATUL ULA
NIM : H71214007
Fakultas/Jurusan : SAINS DAN TEKNOLOGI / BIOLOGI
E-mail address : kecil anis @ 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 :

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAGING BUAH KURMA AJWA
(Phoenix dactylifera L.) TERHADAP HITUNG JEMIS LEUKOSIT
EMBRIO MENCIT (Mus musculus)

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, 01 Agustus 2018

Penulis

(ANIS MUKAROMATUL ULA)

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan Kimia Kurma Ajwa (<i>Phoenix dactylifera</i> L.).....	23
Tabel 4.1 Pembagian Perlakuan.....	39
Tabel 5.1 Hasil Uji Fitokimia dalam Ekstrak Daging Buah Kurma Ajwa	45
Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Hitung Jenis Leukosit Embrio Mencit.....	51
Tabel 5.3 Hasil Uji Homogenitas Hitung Jenis Leukosit Embrio Mencit	51
Tabel 5.4 Hasil Uji <i>One Way Anova</i> dengan nilai <i>p value</i> $\leq 0,05$	52
Tabel 5.5 Hasil Uji <i>one way ANOVA</i> dengan nilai <i>p value</i> $\geq 0,05$	52
Tabel 5.6 Rerata jumlah limfosit \pm SD dan hasil analisis uji <i>Post Hoc</i>	52
Tabel 5.7 Rerata jumlah hitung limfosit \pm SD setiap kelompok perlakuan	53
Tabel 5.8 Rerata jumlah basofil \pm SD dan hasil analisis uji <i>Post Hoc</i>	56
Tabel 5.9 Rerata jumlah hitung basofil \pm SD setiap kelompok perlakuan	57
Tabel 5.10 Rerata jumlah hitung monosit \pm SD setiap kelompok perlakuan	59
Tabel 5.11 Rerata jumlah hitung eosinofil \pm SD setiap kelompok perlakuan	62
Tabel 5.12 Rerata jumlah hitung neutrofil \pm SD setiap kelompok perlakuan.....	64
Tabel 5.13 Sintesa antara ekstrak daging buah kurma ajwa (<i>P. dactylifera</i> L.) dan sistem kekebalan tubuh	69

Indonesia merupakan negara yang kaya akan berbagai jenis tumbuhan, sebagian diantaranya telah dibuktikan mempunyai khasiat sebagai obat (Sriningsih dan Wibowo, 2009). Kurma ajwa atau dikenal juga sebagai kurma nabi, merupakan jenis yang paling mahal dan hanya tumbuh di daerah Timur Tengah. Kurma ini kaya manfaat bagi kesehatan jika dikonsumsi secara rutin setiap hari karena berkhasiat sebagai obat dan penangkal racun (Wirakusumah, 2010). Buah kurma kaya akan zat besi, selain itu kurma juga mengandung protein, serat, glukosa, vitamin, biotin, niasin, dan asam folat. Kurma juga mengandung mineral seperti kalsium, sodium dan potassium. Kadar protein dalam buah kurma sekitar 1-8%-2%, kadar glukosa sekitar 50-57% dan kadar serat antara 2-4% (Jahromi *et al.*, 2007). Fruktosa, sukrosa dan sedikit polisakarida (selulosa dan pati) (Borchani *et al.*, 2010). Polisakarida seperti pektin dan β -glukan. Pektin mampu mencegah infeksi dari *Streptococcus* pada mencit (Hetland *et al.*, 2000). Meregulasi interleukin (IL)- 1β dan interferon (IFN)- γ tikus (Inngjerdingen *et al.*, 2007). β -D-glukan mempunyai aktivitas anti tumor dengan meregresi diameter tumor pada mencit (Ishurd *et al.*, 2007).

Kurma merupakan sumber fitokemikal yang baik, termasuk karotenoid, fenolat, dan flavonoid. Buah kurma tidak hanya dapat memberikan manfaat antioksidan, antimutagenik dan imunomodulator untuk kesehatan tetapi juga memiliki nilai-nilai obat beragam, termasuk anti hiperlipidemik, anti kanker, gastroprotektif, hepatoprotektif dan sifat nephroprotektif (Tang *et al.*, 2013).

Efek antifungi terhadap jamur patogen, efek anti tumor, anti inflamasi serta efek anti diabetes (Bokhari and Perveen, 2012; Rahmani *et al.*, 2014).

Kurma sendiri diketahui memiliki aktivitas imunostimulan. Penelitian mengenai potensi buah kurma untuk kesehatan telah banyak dilakukan, diantaranya ekstrak buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder yang diduga mempunyai efek imunostimulan pada mencit jantan yaitu dapat meningkatkan jumlah total leukosit, sel limfosit dan bobot limfa relatif (Ramli, 2015). Buah kurma juga mengandung senyawa aktif yang dikenal berkhasiat sebagai imunostimulan seperti tanin, saponin, flavonoid dan alkaloid (Ismail and Radzi., 2013; Shafaghat, 2010; Abdelrahman, 2012).

Senyawa tanin mempunyai peran aktif dalam menghambat pertumbuhan mikroba dengan mekanisme merusak dinding sel serta membentuk ikatan dengan protein fungsional sel mikroba (Sudira *et al.*, 2011). Saponin sebagai antibakteri dapat menyebabkan kebocoran protein dan enzim dari dalam sel karena saponin mempunyai zat aktif permukaan yang mirip detergen. Saponin berperan dalam penurunan tegangan permukaan dinding sel bakteri dan merusak permeabilitas membran (Madduluri *et al.*, 2013).

Flavonoid berpotensi sebagai imunostimulan karena mampu meningkatkan produksi IL-2 yang terlibat dalam aktivasi dan proliferasi sel limfosit atau sel T (Dewi *et al.*, 2013). Proliferasi limfosit akan mempengaruhi sel CD4⁺ yang akan menyebabkan sel Th1 teraktivasi (Ukhrowi, 2011). Flavonoid juga memiliki mekanisme kerja dengan cara mengaktivasi sel NK untuk

merangsang produksi IFN- γ . IFN- γ merupakan sitokin utama MAC (*Macrophage Activating Cytokine*) yang mengaktifkan makrofag dan memacu peningkatan aktivitas fagositik (Susilo, 2013). Alkaloid sebagai antibakteri dapat mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut. Mekanisme lain dari alkaloid yaitu dengan menghambat enzim topoisomerase sel bakteri (Karou *et al.*, 2005).

Senyawa aktif flavonoid dan fenolik yang terdapat dalam ekstrak etanol buah kurma ajwa memiliki aktivitas anti oksidan melalui penghambatan lipid peroksida dan protein oksida (Fahlevi dan Wahyuni, 2015). Ekstrak air buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) dapat menstimulasi sistem pertahanan seluler micek melalui peningkatan kadar IFN- γ^+ , CD4 $^+$, IFN- γ^+ CD49b $^+$ dan IL-12 $^+$, CD11b $^+$. Hal ini karena adanya senyawa aktif seperti polifenol dan polisakarida dalam buah kurma yang mampu menstimulasi sistem pertahanan seluler tersebut (Karasawa *et al.*, 2011). Berdasarkan hasil penelitian Rahman *et al.* (2016), pemberian ekstrak kulit buah naga merah selama 6 hari dengan dosis 10 mg/Kg, 50 mg/Kg dan 100 mg/Kg dapat meningkatkan jumlah sel dan jumlah total sel leukosit micek putih jantan secara signifikan ($P < 0.05$). Dosis 100 mg/kg merupakan dosis terbaik untuk meningkatkan aktivitas imunomodulator dan jumlah sel leukosit.

Pada kehamilan trimester III terdapat hubungan simbiosis antara ibu, plasenta dan janin (Taylor *et al.*, 2016). Selama kehamilan trimester II dan III, kebutuhan kalori meningkat sampai akhir kehamilan untuk mendukung

B. Proses Pembentukan Darah (Hematopoiesis)

Darah terdiri atas komponen sel dan plasma. Komponen sel terdiri atas sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit) dan trombosit (platelet). Komponen sel dalam darah dibentuk dalam suatu proses yang dinamakan hematopoiesis. Hematopoiesis terjadi sejak masa embrional. Dalam setiap pembentukan sel darah terjadi tiga proses yaitu: proliferasi, diferensiasi dan maturasi. Sedangkan komponen yang terdapat dalam proses pembentukan darah mencakup: stem cell (sel induk pluripoten), sel progenitor dan sel prekursor. Menurut Baratawidjaja (2006), selama perkembangan embrionik, sel induk hematopoietik (SIH) ditemukan di hati dan sumsum tulang. SIH merupakan sel pluripoten yang dapat berkembang menjadi semua jenis sel darah. SIH tidak mengekspresikan petanda spesifik seperti CD3 pada sel T atau CD19 pada sel B, tetapi mengekspresikan molekul protein CD34.

Menurut Baratawidjaja (2006), semua sel darah dibentuk di dalam sumsum tulang. Proses pembentukan sel darah disebut hematopoiesis. Darah mengandung banyak komponen-komponen penting sistem imun, sel-sel hematopoietik, protein dan cairan yang bersirkulasi ke seluruh tubuh. Setiap jenis sel hematopoietik mempunyai fungsi pertahanan yang berbeda. Sel hematopoietik dibagi atas mieloid, limfoid dan eritroid. Sel-sel imun ditemukan di dalam sumsum tulang, timus, darah, kelenjar getah bening, limfa, saluran pernafasan, saluran pencernaan, saluran kemih dan jaringan. Sel-sel sistem imun juga tersebar di seluruh tubuh dan berasal dari sel prekursor multipotent dalam sumsum tulang yang kemudian berdiferensiasi

menjadi dua golongan sel progenitor imun yaitu sel progenitor umum limfoid dan sel progenitor mieloid. Golongan sel progenitor mieloid berkembang menjadi: (1) Megakariosit, sel asal trombosit ; (2) Eritroid, sel asal eritrosit ; (3) Sel mieloid berkembang menjadi sel darah utama seperti sel granulosit, basofil atau sel mast, eosinophil, monosit dan makrofag.

Golongan sel progenitor yang kedua berkembang menjadi sel limfoid, asal sel B dan sel T. Perkembangan sel B terjadi di sumsum tulang sedangkan sel T berkembang di timus dari prekursor timosit yang juga berasal dari sumsum tulang. Sel mieloid ini nantinya berkembang menjadi sel-sel yang mempunyai peranan dalam sistem imunitas nonspesifik dan sel limfoid kemudian berkembang menjadi sel-sel yang berperan dalam sistem imunitas spesifik (Baratawidjaja, 2006).

Variasi kuantitatif dalam sel-sel darah putih tergantung pada usia. Waktu lahir, 4 tahun dan pada usia 14 -15 tahun persentase khas dewasa tercapai (Effendi, 2003). Leukosit mempunyai peranan dalam pertahanan seluler dan humoral terhadap zat-zat asing. Leukosit dapat melakukan gerakan amuboid dan melalui proses diapedesis leukosit dapat meninggalkan kapiler dengan menerobos antara sel-sel endotel dan menembus kedalam jaringan penyambung (Effendi, 2003).

Dilihat dalam mikroskop cahaya maka sel darah putih mempunyai granula spesifik (granulosit), yang dalam keadaan hidup berupa tetesan setengah cair, dalam sitoplasmanya dan mempunyai bentuk inti yang bervariasi, yang tidak mempunyai granula, sitoplasmanya homogen dengan inti bentuk bulat atau bentuk ginjal. Terdapat dua jenis leukosit agranuler: limfosit sel kecil, sitoplasma sedikit. Monosit sel agak besar mengandung sitoplasma lebih banyak. Terdapat tiga jenis leukosit granuler: neutrofil, basofil, dan asidofil (eosinofil) yang dapat dibedakan dengan afinitas granula terhadap zat warna netral, basa dan asam. Granula dianggap spesifik bila ia secara tetap terdapat dalam jenis leukosit tertentu dan pada sebagian besar prekursor (pra zatnya) (Effendi, 2003).

1. Fagosit Mononuklear

Fagosit mononuklear berasal dari sel progenitor umum dalam sumsum tulang. Sesudah berproliferasi dan matang maka sel tersebut masuk ke dalam peredaran darah.

D. Apusan Darah Tepi (ADT)

Pada bidang hematologi, apusan darah tepi sangat penting untuk mendapatkan banyak informasi mengenai morfologi sel darah maupun keadaan hematologik yang semula tidak terduga (Kiswari, 2014). Menurut jenisnya dibagi menjadi dua yaitu sediaan hapus darah tipis dan sediaan hapus darah tebal. Sediaan apus darah mempunyai kegunaan dalam bidang parasitologi dan hematologi (Ismid, 2000).

1. Preparat darah apus tipis

Preparat darah apus tipis merupakan preparat yang lebih sedikit membutuhkan darah untuk pemeriksaan dibandingkan dengan preparat darah apus tebal, morfologinya lebih jelas serta perubahan pada sel darah merah dapat terlihat jelas.

2. Preparat darah apus tebal

Preparat darah apus tebal merupakan preparat yang lebih banyak membutuhkan darah untuk pemeriksaan dibandingkan dengan preparat darah apus tipis, jumlah selnya lebih banyak dalam satu lapang pandang, dan bentuknya tidak sama seperti dalam preparat darah apus tipis. Bahan pemeriksaan yang terbaik adalah darah segar yang berasal dari kapiler atau vena. Dihapuskan pada kaca obyek pada keadaan tertentu dapat pula digunakan darah EDTA.

Artinya: “Dan goyangkanlah pangkal pohon kurma itu ke arahmu, niscaya pohon itu akan menggugurkan buah kurma yang masak kepadamu” (Q.S Maryam: 25).

Tafsir Al-Misbah oleh Muhammad Quraish Shihab menyebutkan bahwa buah kurma yang matang mengandung zat makanan utama yang mudah dicerna. Karena itu, kurma menjadi makanan yang baik untuk wanita setelah melahirkan (masa nifas).

3. Senyawa Kimia dalam Buah Kurma Ajwa yang Berpotensi sebagai Imunostimulan

Buah kurma juga mengandung senyawa aktif yang dikenal berkhasiat sebagai imunostimulan seperti tanin, saponin, flavonoid dan alkaloid (Ismail and Radzi., 2013; Shafaghat, 2010; Abdelrahman, 2012). Tanin merupakan senyawa organik aktif yang mempunyai peran menghambat pertumbuhan mikroba dengan mekanisme merusak dinding sel mikroba dan membentuk ikatan dengan protein fungsional sel mikroba (Sudira *et al.*, 2011). Saponin sebagai antibakteri dapat menyebabkan kebocoran protein dan enzim dari dalam sel. Saponin mempunyai zat aktif permukaannya mirip detergen, sehingga mempunyai kemampuan menurunkan tegangan permukaan dinding sel bakteri dan merusak permeabilitas membran (Madduluri *et al.*, 2013).

Flavonoid berpotensi sebagai imunostimulan karena mampu meningkatkan produksi IL-2 yang terlibat dalam aktivasi dan proliferasi sel limfosit atau sel T (Dewi *et al.*, 2013). Penelitian Karou *et al.* (2005),

alkaloid mempunyai sifat anti bakteri dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut. Komponen alkaloid diketahui sebagai interkelator DNA dan dapat menghambat enzim topoisomerase pada sel bakteri.

F. Transpor Nutrisi melalui Plasenta

Plasenta merupakan penghubung antara ibu dengan janin yang sedang berkembang. Darah ibu langsung berhubungan dengan janin melalui jaringan plasenta. Hal ini ditandai dengan adanya plasenta hemokorial yang dapat dilalui oleh nutrisi ibu dan sisa pembuangan janin. Plasenta merupakan organ yang sangat aktif dan memiliki mekanisme khusus untuk menunjang pertumbuhan dan ketahanan hidup janin. Hal ini termasuk pertukaran gas yang efisien, transpor aktif zat-zat energi, toleransi imunologis terhadap imunitas ibu pada alograf dan akuisisi janin (Heffner dan Schust, 2006).

Hubungan ibu dengan janin pada plasenta hemokorial memungkinkan jaringan yang berasal dari janin terpajan langsung ke sistem imun ibu. Plasenta memasok segala sesuatu yang dibutuhkan oleh janin untuk pertumbuhan dan perkembangannya. Berbagai sistem kompleks terdapat didalam jaringan plasenta untuk memfasilitasi perpindahan nutrisi ke janin. Pemindahan molekul-molekul penting dari darah ibu ke dalam plasenta kemudian ke janin melalui mekanisme transport (Heffner dan Schust, 2006).

Transfer dari molekul tinggi seperti oksigen dan karbon dioksida, terutama yang dipengaruhi oleh pengurangan aliran darah (Carter, 2009). Untuk substrat sedikit permeable, keduanya memasuki plasenta dengan mekanisme transport aktif dan pasif. Glukosa melewati plasenta dengan difusi terfasilitasi. Transfer jaring-jaring glukosa bergantung pada gradient konsentrasi pihak ibu-anak (Baumann *et al.*, 2002). Glukosa merupakan suatu bahan bakar metabolik utama untuk janin (Heffner dan Schust, 2006). Transport primer nutrisi lain seperti kalsium secara langsung dengan transport aktif yang melibatkan hidrolisis adenosine tripospat (Strid and Powell, 2002). Macam-macam dari nutrisi seperti asam amino, phosphor dan asam laktat ditranspor melalui plasenta tengah melalui transport aktif sekunder menggunakan energi yang disediakan oleh gradient ion seperti sodium, klorida dan proton (Lager and Powell, 2012). Immunoglobulin dari kelas IgG memasuki plasenta melalui endositosis setelah terjadi pengikatan ujung Fc molekul IgG ke reseptor membrane Fc trofoblas (Heffner dan Schust, 2006).

G. Mencit (*Mus musculus*)

1. Deskripsi dan Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) merupakan mamalia pengerat (rodensia) yang cepat berkembang biak, variasi genetiknya cukup besar serta sifat anatomisnya dan fisiologisnya terkarakteristik dengan baik (Akbar, 2010). Penggunaan mencit (*Mus musculus*) dalam penelitian merupakan hal yang sudah umum dilakukan. *Mus musculus* dinilai cukup efisien dan ekonomis

dikawinkan pada umur 8 minggu. Lama kebuntingan 19-20 hari. Jumlah anak mencit rata-rata 6-15 ekor dengan berat lahir antara 0.5-1.5 gram. Mencit sering digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan hewan tersebut memiliki beberapa keuntungan yaitu daur estrusnya teratur dan dapat dideteksi, periode kebuntingannya relatif singkat dan mempunyai anak yang banyak serta terdapat keselarasan pertumbuhan dengan kondisi manusia (Akbar, 2010).

Pertumbuhan dan perkembangan fetus pada hewan khususnya mencit diawali dengan meningkatnya jumlah sel yang diikuti dengan differensiasi dan perkembangan berbagai sistem organ. Perkembangan fetus juga dipengaruhi oleh sejumlah faktor yaitu potensi genetika dan status nutrisi dari kedua induk. Sumber nutrisi fetus berasal dari induk yang berpindah melalui plasenta (Muna *et al.*, 2011).

2. Siklus Estrus pada Mencit (*Mus musculus*)

Siklus estrus merupakan suatu siklus reproduksi yang dialami mamalia betina non primata. Pada siklus ini terjadi empat fase, yaitu fase diestrus, proestrus, estrus dan metestrus. Pengamatan siklus estrus dilakukan dengan menggunakan metode apus vagina. Metode ini diawali dengan mengusapkan *cotton bud* yang telah dibasahi menggunakan larutan NaCl 0.9% pada vagina mencit (*Mus musculus*). Kemudian dibuat preparat apusan vagina tersebut dengan mengoleskan *cotton bud* pada *object glass*, menetesinya dengan larutan metilen blue 1% dan dibiarkan hingga 3-5

2. (K2) ekstrak daging buah kurma ajwa dosis 3.12 mg/KgBB
3. (K3) ekstrak daging buah kurma ajwa 5.2 mg/KgBB
4. (K4) ekstrak daging buah kurma ajwa 7.28 mg/KgBB mencit.

D. Prosedur Penelitian

1. Teknik Koleksi Bahan

Buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) dengan merk Al-Azhar dikoleksi dari toko “Lawang Agung” Jalan Nyamplungan No. 75 Surabaya dengan ciri-ciri buah berbentuk oval memanjang, buahnya berwarna agak kehitaman jika sudah matang dan rasanya manis. Identifikasi buah kurma ajwa berpedoman pada jurnal Rahmani et al. (2014) “*Therapeutic Effects of Date Fruits (Phoenix Dactylifera) in The Prevention of Diseases Via Modulation of Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant and Anti-Tumour Activity*”. Untuk memastikan taksonomi buah kurma ajwa, maka dilakukan pengiriman sampel ke Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi. Surat keterangan hasil identifikasi tumbuhan yang diperoleh dapat dilihat pada Lampiran 5.

2. Teknik Pembuatan Ekstrak

Buah kurma (*Phoenix dactylifera* L.) secara manual di pisahkan dari bijinya dan dikeringkan dalam temperatur ruang (Pujari *et al.*, 2011). Buah kurma dipotong menjadi potongan-potongan kecil (Ishurd *et al.*, 2007). Kemudian di oven pada suhu 80°C selama \pm 48 jam.

merupakan jumlah perlakuan dan n adalah banyaknya sampel setiap kelompok perlakuan (Wahyuningrum dan Probosari, 2012). Dengan rumus ini didapat jumlah sampel untuk masing-masing kelompok adalah $n \geq 6$, sehingga didapatkan total sampel berjumlah 24 ekor mencit betina.

b. Aklimatisasi Hewan Coba

Mencit betina ditimbang berat badannya kemudian ditempatkan ke dalam kandang untuk penyesuaian pada kondisi laboratorium, kemudian masing-masing kandangnya diisi dengan 6 ekor mencit, diberi pakan voer 925, diberi minum *aquades* dan ditempatkan ke dalam ruangan dengan pencahayaan 12 jam terang, dan 12 jam gelap, selama seminggu (7 hari), lalu diberi perlakuan ekstrak maupun *aquades*.

c. Pemeriksaan Siklus Estrus

Dalam pengamatan ini digunakan mencit betina yang masih virgin. Tahap pertama yang dilakukan yaitu melakukan pengapusan vagina mencit menggunakan *cotton bud* yang telah dibasahi larutan NaCl 0.9%. Hasil yang didapat dioleskan tipis ke kaca preparat secara satu arah. Setelah itu, diberikan pewarna Giemsa dan didiamkan selama 5-10 menit. Pencucian digunakan air mengalir lalu dikering anginkan. Pengamatan siklus estrus menggunakan mikroskop binokuler dengan perbesaran 10x40 kali.

Pemberian ekstrak daging buah kurma dilakukan pada hari ke 14 sampai 18 kebuntingan secara oral menggunakan jarum sonde sebanyak 0.2 ml untuk masing-masing kelompok perlakuan. Setelah hari ke-19 kebuntingan dilakukan pembedahan. Mencit di anestesi menggunakan klorofom dan dibedah pada bagian ventral.

8. Pengambilan dan Analisis Sampel

Pada penelitian ini pembuatan preparat smear darah dilakukan dengan cara sebagai berikut: tahap pertama yaitu dipersiapkan *object glass*. Pengambilan darah dari embrio mencit menggunakan spuit 1cc secara *intracardiac*. Darah diteteskan pada permukaan *object glass* kemudian dibuat apusan darah. Selanjutnya dikering-anginkan selama beberapa menit. Proses fiksasi dilakukan selama 5 menit menggunakan metanol. Setelah itu, dikeringkan dengan diangin-anginkan. Sediaan diwarnai dengan pewarna Giemsa selama 30 menit. Untuk proses pencucian digunakan akuades kemudian dikeringkan dengan tisu secara hati-hati. Pengamatan terhadap hitung jenis leukosit (limfosit, monosit, basofil, eosinofil, neutrofil) dari 100 sel leukosit yang ditemukan pada setiap sediaan smear darah dilakukan dibawah mikroskop binokuler dengan perbesaran 10x40 kali (Handajani dan Dharmawan, 2009).

penimbangan menunjukkan berat badan mencit rerata 26.8 gram yang mana telah sesuai dengan usia perkembangan normal mencit.

Mencit yang sudah dipilih diaklimatisasi dalam ruangan dengan pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap selama satu minggu untuk penyesuaian terhadap kondisi laboratorium. Kemudian, hewan coba dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri atas enam ekor mencit menurut rumus Federer (Lampiran 2). Tahap selanjutnya adalah pengawinan hewan coba. Mencit betina dapat dikatakan siap kawin apabila telah memasuki siklus estrus.

Tahapan pemeriksaan siklus estrus digunakan metode pengapusan vagina mencit (*M. musculus*) menggunakan *cotton bud* yang telah dibasahi larutan NaCl 0.9% sebanyak 2-3 kali. Hasil apusan vagina yang didapat dioleskan tipis ke kaca preparat secara satu arah. Kemudian diberikan pewarna Giemsa dan didiamkan selama 5 menit. Proses pencucian preparat digunakan air mengalir lalu dikering anginkan untuk menentukan fase-fase estrus yang terjadi yaitu estrus, metestrus, diestrus dan proestrus.

Hasil pengamatan siklus estrus yang telah teramati dibawah mikroskop binokuler dengan perbesaran 40 x 10 kali dapat dilihat pada Gambar 5.3. Fase estrus ditandai dengan adanya sel-sel epitel bertanduk (kornifikasi) (Busman, 2013). Apabila telah memasuki fase estrus maka mencit betina siap dikawinkan dengan mencit jantan supaya terjadi kebuntingan. Pengawinan mencit betina dengan mencit jantan dilakukan dengan perbandingan 3:1. Hal ini sesuai dengan pernyataan Isnaeni (2006), bahwa mencit betina hanya akan

Hari ke 14 sampai 18 kebuntingan mengindikasikan kehamilan trimester III. Menurut Taylor et al. (2016), pada kehamilan trimester III terdapat hubungan simbiosis antara ibu, plasenta dan janin. Selama kehamilan trimester II dan III, kebutuhan kalori meningkat sampai akhir kehamilan untuk mendukung pertumbuhan janin (Minister of Health Canada, 2008). Kebutuhan nutrisi janin disalurkan melalui mekanisme kompleks yang melibatkan sistem transportasi oleh plasenta (Cetin *et al.*, 2005).

Masing-masing kelompok perlakuan diberikan *aquades* maupun ekstrak sebanyak 0.2 ml. Pemberian ekstrak ini disesuaikan dengan lambung mencit yang memiliki volume 0.5 ml. Pada hari ke 19 kebuntingan dilakukan pembedahan. Sampel darah yang digunakan untuk pengamatan hitung jenis leukosit diambil secara *intra cardiac* dari embrio mencit. Pengamatan terhadap hitung jenis leukosit dilakukan dengan metode apusan darah tipis menggunakan pewarna Giemsa dibawah mikroskop dengan perbesaran 10 x 40 kali. Menurut Ramli (2015), larutan Giemsa digunakan sebagai pewarna inti sel sehingga sel-sel leukosit dapat terlihat jelas.

D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Hitung Jenis Leukosit Embrio Mencit (*Mus musculus*)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daging buah kurma ajwa terhadap hitung jenis leukosit embrio mencit. Hasil data hitung jenis leukosit telah diuji normalitasnya dengan menggunakan uji

kelompok perlakuan, diberi ekstrak daging buah kurma ajwa 7.28 mg/KgBB mencit.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan secara signifikan jumlah leukosit jenis limfosit setelah pemberian ekstrak daging buah kurma ajwa selama 5 hari dalam darah embrio mencit. Semakin tinggi dosis yang diberikan pada mencit menunjukkan bahwa terjadi peningkatan rerata limfosit antar kelompok perlakuan yaitu K1: 74.75 ± 4.907 ; K2: 75.00 ± 6.782 ; K3: 76.83 ± 5.203 dan K4: 85.92 ± 6.866 . Peningkatan jumlah limfosit ini mengindikasikan bahwa ekstrak daging buah kurma ajwa berpotensi sebagai imunostimulan pada embrio mencit. Hal ini dikarenakan limfosit memiliki peran yang sangat penting dalam sistem kekebalan tubuh.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Miksusanti (2010), menyebutkan bahwa sel limfosit merupakan sel yang berperan dalam respon imun spesifik. Sel limfosit B pada imunitas humoral sedangkan sel T pada imunitas seluler. Sel limfosit B menghasilkan antibodi sebagai respon imunnya. Sel limfosit T menghasilkan limfokinase yang dapat menolak keberadaan benda asing. Penelitian Mulyaningsih (2007), menyatakan bahwa aktivitas imunostimulan suatu ekstrak dapat dilihat dari mekanisme meningkatkan proliferasi sel terutama limfosit yang berperan dalam respon imun spesifik.

Salah satu kandungan dalam ekstrak daging buah kurma ajwa yang diduga berpotensi sebagai imunostimulan adalah flavonoid. Hal ini dibuktikan dengan hasil uji fitokimia yang dapat dilihat pada Tabel 5.1.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Neiman et al. (2009) menyebutkan bahwa flavonoid jenis kuersetin dan *epigallocatechin 3-gallate* (EGCG) dalam teh hitam dapat meningkatkan sistem pertahanan tubuh melalui mekanisme peningkatan interleukin-6 (IL-6) dan IL-10 yang berpengaruh terhadap aktivasi sel limfosit T dan B. Selain itu, penelitian Karasawa et al. (2011), ekstrak air buah kurma dapat menstimulasi sistem imun seluler mencit melalui peningkatan kadar $\text{IFN-}\gamma^+$ CD4^+ , $\text{IFN-}\gamma^+$ CD49b^+ dan IL-12^+ , CD11b^+ . Hal ini karena adanya senyawa polifenol dan polisakarida yang terdapat pada buah kurma mampu menstimulasi sistem imun seluler tersebut.

IL-12 merupakan sitokin utama yang bekerja terhadap limfosit dan sel NK (*Natural Killer*) untuk merangsang produksi $\text{IFN-}\gamma$ dan meningkatkan aktivitas sitolitik untuk pemusnahan mikroba intraseluler (Baratawidjaja dan Rengganis, 2013). CD11b merupakan tipe permukaan sel penanda antigen dari makrofag. CD49b adalah tipe sel permukaan antigen dari sel NK. $\text{IFN-}\gamma$ juga termasuk sitokin utama yang disekresi oleh sel T (Ammon et al., 2000; Fearon and Locksley, 1996).

Penelitian ini menunjukkan bahwa sitokin berperan penting dalam fungsi tersebut, terlebih pada embrio mencit. Hal ini sejalan dengan penelitian Chin (2013), mengenai sitokin yang berperan dalam perkembangan embrio, implantasi, invasi tropoblas dan perkembangan plasenta. Sehingga dapat diketahui bahwa senyawa-senyawa yang terkandung di dalam ekstrak daging buah kurma ajwa sangat

flavonoid yang terdapat dalam sayuran, buah-buahan maupun teh memiliki aktivitas penghambatan terhadap aktivasi basofil. Flavonoid menghambat pelepasan histamin, sintesis IL-4, IL-13 dan ekspresi CD40 yang diaktivasi oleh basofil. Hasil penelitian Higa et al. (2003); Hirano et al. (2004); Kawai et al. (2007), juga menyebutkan bahwa kuersetin dan kaempferol dari golongan flavonoid yang terkait dengan asupan harian substansial memiliki efek penghambatan moderat pada sintesis IL-4 yang diaktivasi oleh basofil. IL-4 merupakan sitokin yang berperan dalam reaksi alergi dan asma (Andrews *et al.*, 2006). Adanya senyawa aktif flavonoid dalam ekstrak daging buah kurma ajwa dibuktikan dengan hasil uji fitokimia yang dapat dilihat pada Tabel 5.1.

Rerata hitung basofil pada kelompok kontrol (K1) menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan K2, K3 dan K4 yaitu 1.00 ± 0.707 . Hal ini sesuai dengan pendapat Roizen dan Oz (2009), bahwa jumlah sel basofil yang ditemukan dalam sirkulasi darah berkisar antara 0-2% dari keseluruhan jumlah sel-sel darah putih. Menurut Longo (2012), bahwa didalam darah jumlah basofil lebih jarang daripada eosinofil. Basofil sebagai sel fagosit mempunyai peran penting dalam memangsa benda asing dalam tubuh dengan mengeluarkan mediator inflamasi. Basofil akan melepaskan senyawa, seperti heparin, serotin dan histamin ke dalam darah. Sehingga dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daging buah kurma ajwa selama lima hari dapat menurunkan rerata basofil pada embrio mencit. Semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan

Sumber: Hasil pengujian data (Data diolah penulis), 2018

Keterangan: angka yang diikuti dengan huruf yang sama menunjukkan tidak ada beda yang signifikan. K1: sebagai kontrol, hanya diberi aquades saja, K2: kelompok perlakuan, diberi ekstrak daging buah kurma ajwa dosis 3.12 mg/KgBB mencit, K3: kelompok perlakuan, diberi ekstrak daging buah kurma ajwa 5.2 mg/KgBB mencit, K4: kelompok perlakuan, diberi ekstrak daging buah kurma ajwa 7.28 mg/KgBB mencit.

Berdasarkan hasil uji *one way* ANOVA didapatkan nilai *p value* > 0.05 (Tabel 5.5) sehingga diketahui bahwa rata-rata jumlah monosit pada masing-masing kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Rerata monosit pada kelompok kontrol (K1) yaitu sebanyak 9.83 ± 5.154 . Herawati dan Andrajati (2011), menyatakan kadar monosit normal dalam darah berkisar antara 0-10%. Sementara rerata monosit pada kelompok perlakuan masing-masing adalah (K2): 9.00 ± 3.302 ; (K3): 12.67 ± 3.843 dan (K4): 5.17 ± 5.698 .

Pada penelitian ini peningkatan rerata monosit diduga adanya senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai imunomodulator. Monosit merupakan sel makrofag yang belum matang. Menurut Guyton dan Hall (2011), Baratawidjaja dan Rengganis (2013) menyatakan bahwa monosit merupakan calon makrofag yang sangat fagositik, didalam sitoplasmanya berkembang begitu banyak lisosom dan mitokondria yang mempunyai kemampuan mencerna sel-sel yang rusak dan menghancurkan agen penyakit. Dalam penelitian Vargo et al. (2006); Smolinski and Pestka (2003), mengungkapkan bahwa beberapa senyawa flavonoid dapat memodulasi produksi NF- κ B pada sel makrofag tikus. NF- κ B merupakan faktor transkripsi penting yang berperan utama dalam sistem kekebalan

tubuh dan respon terhadap infeksi pada vertebrata. Selain itu, NF- κ B berperan penting dalam perkembangan embrio, fisiologi tulang, kulit maupun sistem saraf pusat (Espin-Palazon and Traver, 2016 ; Hayden and Ghosh, 2004). Adanya senyawa aktif flavonoid dalam ekstrak daging buah kurma ajwa dibuktikan dengan hasil uji fitokimia yang dapat dilihat pada Tabel 5.1.

Sedangkan rerata monosit pada kelompok perlakuan (K4) mempunyai nilai yang lebih rendah daripada kelompok perlakuan (K3) yaitu sebesar 5.17 ± 5.698 . Hal ini dimungkinkan bahwa pemberian ekstrak dengan dosis yang lebih tinggi dapat menurunkan jumlah monosit dalam tubuh embrio mencit. Sesuai dengan penelitian Liang et al. (1999) ; Ruiz and Haller (2006), bahwa pemberian konsentrasi apigenin yang lebih tinggi dapat menghalangi pelepasan serta produksi sitokin yang berperan dalam proses inflamasi yaitu IL-1, TNF dan IL-8 pada sel monosit manusia. Sehingga dapat dinyatakan bahwa pemberian dosis ekstrak yang setara dengan lima butir buah kurma ajwa secara efektif dapat meningkatkan rerata hitung monosit pada embrio mencit.

menunjukkan adanya respon terhadap bahan-bahan penyebab reaksi alergi (Ernawati dan Candrawati, 2008).

Dari Tabel 5.10 diatas dapat diketahui bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan pada mencit menunjukkan rerata hitung eosinofil mengalami penurunan yang tidak signifikan secara statistik yaitu $0.077 > 0.05$. Hasil ini sesuai dengan penelitian Huntington and Stein (2007), menunjukkan curcumin dari ekstrak kunyit dapat menurunkan produksi sitokin IL-5 dari Th2 dan meningkatkan produksi IFN- γ dari Th1 yang menghambat aktivitas sitokin-sitokin Th2. Menurut Baratawidjaja (2006), IL-5 merupakan aktivator utama dalam pematangan dan diferensiasi eosinofil.

Penelitian Ningrum et al. (2016) juga menyebutkan bahwa IL-5 adalah salah satu sitokin yang menstimulasi produksi eosinofil di dalam sumsum tulang. IL-5 akan menstimulasi pengrekrutan eosinofil ke jaringan yang mengalami inflamasi melalui proses kemotaksis. Apabila aktivitas sitokin IL-5 terhambat maka akan mengurangi infiltrasi eosinofil ke jaringan sehingga produksi eosinofil pada embrio mencit menurun. Sedangkan penurunan rerata eosinofil pada masing-masing kelompok tidak melebihi kadar normal dalam darah yaitu 2-5%. Pada penelitian ini mengindikasikan bahwa sistem kekebalan tubuh embrio berkembang secara baik.

Penelitian Liu et al. (2005), menyatakan bahwa senyawa flavonoid jenis kuersetin dapat menghambat produksi IL-6 yang distimulasi LPS (*Lipopolisakarida Periperall Stimulator*) melalui neutrofil. Akibatnya terjadi penghambatan aktivasi neutrofil dan adhesi neutrofil ke sel endotel. Menurut pernyataan Baratawidjaja dan Rengganis (2013), IL-6 berfungsi dalam imunitas non spesifik. IL-6 merangsang hepatosit untuk memproduksi *Acute Phase Protein* (APP) dan bersama *Colony Stimulating Factor* (CSF) merangsang progenitor di sumsum tulang untuk memproduksi neutrofil. Selain itu, IL-6 merupakan sitokin yang berperan dalam respon inflamasi pada orang dewasa dan neonatus (Weinstein *et al.*, 1997). Adanya senyawa aktif flavonoid dalam ekstrak daging buah kurma ajwa dibuktikan dengan hasil uji fitokimia yang dapat dilihat pada Tabel 5.1. Sehingga apabila terjadi penghambatan produksi sitokin IL-6 maka sintesis neutrofil dari sumsum tulang embrio juga akan berkurang.

Dalam penelitian ini, pemberian ekstrak daging buah kurma ajwa (*P. dactylifera* L.) dapat memberikan pengaruh signifikan secara statistik terhadap hitung limfosit dan basofil, tetapi tidak berpengaruh signifikan secara statistik terhadap hitung monosit, eosinofil maupun neutrofil pada embrio mencit (*M. musculus*). Meskipun ekstrak daging buah kurma ajwa tidak berpengaruh namun dapat dilihat dari limfosit dan basofil. Sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak daging buah kurma ajwa (*P. dactylifera* L.) berpengaruh terhadap hitung jenis leukosit embrio mencit (*M. musculus*).

karena sekiranya wanita hamil itu makan buah kurma, niscaya anak yang lahir kelak akan menjadi anak yang penyabar, bersopan santun, serta cerdas. Sesungguhnya makanan Maryam tatkala melahirkan Nabi Isa adalah buah kurma. Sekiranya Allah menjadikan suatu buah yang lebih baik daripada kurma, maka Allah akan memberikan buah itu kepada Maryam” (HR. Bukhari).

Terbukti bahwa buah kurma mengandung unsur-unsur vital yang bisa menyebabkan anak tumbuh kembang menjadi pribadi yang kuat dan cerdas. Kurma berperan sebagai vaksin, layaknya bayi yang diberi imunisasi. Kurma juga memiliki peran penting untuk pembentukan air susu ibu dan menggantikan unsur-unsur yang hilang pada ibu karena persalinan disebabkan adanya zat besi, kalsium, dan vitamin A. Semua zat yang disebut di atas penting bagi pertumbuhan anak, pembentukan sel darah dan sumsum tulang. Dari beberapa kelebihan kurma dan manfaatnya bagi kesehatan. Sudah nampak jelas bahwa kurma adalah makanan yang sangat istimewa. Hal ini semakin menegaskan dan mempertebal keyakinan bahwa makanan yang menjadi kesukaan Rasulullah Muhammad SAW dan mendapat perhatian dari Allah SWT adalah makanan yang bergizi dan terdapat berkah obat didalamnya.

Orang yang memiliki kesehatan yang baik akan memiliki jiwa yang kuat lebih dari orang yang sakit. Sebagaimana sabda Rasulullah Muhammad SAW bahwa orang kuat itu lebih disukai di sisi Allah daripada orang yang lemah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrahman, H.A. 2012. Protective Effect of Dates (*Phoenix dactylifera* L.) and Licoriceae (*Glycoriza glabra*) on Carbon Tetrachloridiae-Induced Hepatotoxicity in Dogs. *Global Veterinaria Journal*. 9(2): 184-191.
- Akbar, B. 2010. *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas*. Adabia Press, Jakarta.
- Al-Shahib, W., and R.J. Marshall. 2003. The Fruits of The Date Palm: Its Possible Use as The Best Food for The Future?. *International Journal of Food Sciences*. 54(4): 247-259.
- Ammon, C., Meyer, S.P., Schwarzfischer, L., Krause, S.W., Andreesen, R., and M. Kreutz. 2000. Comparative analysis of integrin expression on monocyte-derived macrophages and monocyte-derived dendritic cells. *Immunology*. 100: 364–369.
- Andrews, A.L., Holloway, J.W., Holgate, S.T., and D.E. Davies. 2006. IL-4 Receptor α is an important modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: implications for the development of therapeutic targets. *The Journal of Immunology*. 176(12): 7456-7461.
- Anisa, F.N. 2015. Hubungan Pemberian Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) Varietas Ajwa terhadap Kadar HDL Darah. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Artini, P.E.U.D., Astuti, K.W., dan N.K. Warditiani. 2013. Uji fitokimia ekstrak etil asetat rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). Retrieved from <http://ojs.unud.ac.id/index.php/jfu/article/viewFile/7396/5646>.
- Asgharnia, M., Esmailpour, N., Poorghorban, M., and Z. Atrkar-Roshan. 2008. Placental Weight and Its Assosiations with Maternal and Neonatal Characteristics. *Acta Medica Iranica*. 46(6): 467-472.
- Asnah, 2012. Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Perubahan Jumlah Trombosit pada Tikus (*Rattus novergicus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 16 (1): 85-88.
- Assirey, E.A.R. 2015. Nutritional composition of fruit of 10 date palm (*Phoenix dactylifera* L.) cultivars grown in Saudi Arabia. *Journal of Taibah University for Science*. 9: 75-79.

- Astarina, N.W.G., K.W. Astuti., dan N.K. Warditiani. 2013. Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.). Retrieved from <http://ojs.unud.ac.id/index.php/jfu/article/download/7399/5649>.
- Baratawidjaja, K.G. 2006. *Imunologi dasar*. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Baratawidjaja, K.G., dan I. Rengganis. 2013. *Imunologi Dasar*. Edisi ke-10. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Baumann, M.U., Deborde, S., and N.P. Illsley. 2002. Placental Glucose Transfer and Fetal Growth. *Endocrine*. 19(1): 13–22.
- Bokhari, N.A., and K. Perveen. 2012. In Vitro Inhibition Potential of *Phoenix dactylifera* L. Extracts on The Growth of Pathogenic Fungi. *Journal of Medical Plants Research*. 6(6): 1083-1088.
- Borchani, C., Besbes, S., Blecker, C., Masmoudi, M., Baati, R., and H. Attia. 2010. Chemical Properties of 11 Date Cultivars and Their Corresponding Fiber Extracts. *African Journal of Biotechnology*. 9(26): 4096-4105.
- Busman, H. 2013. Histologi ulas vagina dan waktu siklus estrus masa subur mencit betina setelah pemberian ekstrak rimpang rumput teki. *Prosiding Semirata FMIPA*. Universitas Lampung, Lampung.
- Byers, L.S., Wiles, M.V., Dunn, S.L., and R.A. Taft. 2012. Mouse Estrous Cycle Identification Tool and Images. *PLoS ONE* | www.plosone.org. 7(4): 1-5.
- Cahyaningsih, U., Malichatin, H., dan Y.E. Hedianto. 2007. Diferensial Leukosit pada Ayam setelah diinfeksi *Eimeria tenella* dan Pemberian Serbuk Kunyit (*Curcuma domestica*) Dosis Bertingkat. *Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner*. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Campbell, N.A., Jane, B.R., dan Lisa, A.U. 2008. *Biologi edisi kedelapan jilid 3*. Erlangga, Jakarta.
- Carter, A.M. 2009. Evolution of Factors Affecting Placental Oxygen Transfer. *Placenta*. 30: 19–25.
- Cetin, I., Alvino, G., Radaelli, T., and G. Pardi. 2005. Fetal Nutrition: A Review. *Acta Pædiatrica*. 94: 7–13.

- Chin, P.Y. 2013. Cytokines and Programming the Pre-implantation Embryo. *Thesis*. University of Adelaide, Australia.
- Dewi, L.K., Sri, W., dan M. Rifa'i. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Peningkatan Jumlah Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ pada Timus Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Biotropika*. 1(1): 24-26.
- Dheta, B.F. 2017. Jumlah dan morfologi anak dari hasil perkawinan antara mencit betina dengan mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang mendapat perlakuan buah naga putih (*Hylocereus undatus* Haw.). *Skripsi*. Fakultas FMIPA, Universitas Lampung, Bandar Lampung.
- Effendi, Z. 2003. *Peranan Leukosit sebagai Anti Inflamasi Alergik dalam Tubuh*. Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara. [Available from: <http://library.usu.ac.id/download/fk/histologi-zukesti2.pdf>].
- El- Alwani, A.M and S.S. El- Ammari. Tanpa Tahun. *Fruit Physical Characteristics Of Date Palm Cultivars Grown In Three Libyan Oases*. Libya: Dept of Botany, Fac. of Science, Univ. of Garyounis.
- Ernawati, D.A., dan S. Candrawati. 2008. Jumlah Eosinofil Darah Tepi dan Mukosa Hidung pada Penderita Rhinitis Alergika Di Rs Dr Muwardi Surakarta. *Jurnal Keperawatan Soedirman*. 3(3): 138–143.
- Espin-Palazon, R., and D. Traver. 2016. The NF-κB family: Key players during embryonic development and HSC emergence. *Experimental Hematology*. 44: 519–527.
- Fahlevi, A.A., dan A.S. Wahyuni. 2015. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Kurma Ajwah (*Phoenix dactylifera*) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol. *Naskah Publikasi*. Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Fearon, D.T., and R.M. Locksley. 1996. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*. 272: 50–53.
- Guyton dan J.E. Hall 2011. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke duabelas. Elsevier, Singapore.
- Hamid, H.Y., and M.Z.A.B., Zakaria. 2013. Reproductive Characteristics of The Female Laboratory Rat. *African Journal of Biotechnology*. 12(19): 2510-2514.

- Hammad, S. 2014. *Kedokteran Nabi*. Aqwamedika, Solo.
- Handajani, N.S., dan R. Dharmawan. 2009. Pengaruh VCO terhadap Hitung Jenis Leukosit, Kadar Glukosa dan Kreatinin Darah *Mus musculus* Balb/c Hiperglikemi dan Tersensitisasi Ovalbumin. *Nusantara Bioscience*. 1: 1-8.
- Hayden, M.S., and S. Ghosh. 2004. Signaling to NF- κ B. *Genes Dev*. 18: 2195–2224.
- Hays, T and B. Jamieson. 2008. *Atlas of Pediatric Peripheral Blood Smears*. Abbot, Colorado.
- Heffner, L.J dan D.J. Schust. 2006. *At a Glance Sistem Reproduksi*. Edisi Kedua. Erlangga, Jakarta.
- Hetland, G., Samuelsen, A.B., Løvik, M., Paulsen, B.S., Aaberge, I.S., Groeng, E.C., and T.E. Michaelsen. 2000. Protective Effect of *Plantago major* L. Pectin Polysaccharide against Systemic *Streptococcus pneumoniae* Infection in Mice. *Scand. J. Immunol*. 52: 348–355.
- Hidayati, N.L.D, dan T. Nofianti. 2014. Penelusuran Potensi Antifertilitas Buah Takokak (*Solanum torvum* Swartz) melalui Skrining Fitokimia dan Pengaruhnya terhadap Siklus Estrus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 11: 94-103.
- Higa, S., Hirano, T., Kotani, M., Matsumoto, M., Fujita, A., Suemura, M., Kawase, I., and T. Tanaka. 2003. Fisetin, a flavonol, inhibits TH2-type cytokine production by activated human basophils. *J. Allergy Clin. Immunol*. 111: 1299–1306.
- Hirano, T., Higa, S., Arimitsu, J., Naka, T., Shima, Y., Ohshima, S., Fujimoto, M., Yamadori, T., Kawase, I., and T. Tanaka. 2004. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin-4 and interleukin-13 production by activated human basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 134: 135–140.
- Huntington, J.A., and P.E. Stein. 2001. Structure and properties of ovalbumin. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 756: 189-198.
- Ikalinus, R.S.K., Widyastuti, N.L., dan E. Setiasih. 2015. Skrining fitokimia ekstrak etanol kulit batang kelor (*Moringa oleifera*). *Indonesia Medicinus Veterinus*. 4(1): 71-79.
- Inngjerdigen, K.T., Patel, T.R., Chen, X., Kenne, L., Allen, S., Morris, G.A., Harding, S.E., Matsumoto, T., Diallo, D., Yamada, H., Michaelsen, T.E.,

- Inngjerdingen, M., and B.S. Paulsen. 2007. Immunological and Structural Properties of A Pectic Polymer from *Glinus Oppositifolius*. *Glycobiology*. 17: 1299–1310.
- Ishurd, O., Zgheela, F., Kermagia, A., Fleflea, N., Elmabruka, M., Kennedy, J.F., and A. Ashour. 2007. (1→3)- β -D-Glucans from Libyan Dates (*Phoenix dactylifera* L.) and Their Anti-cancer Activities. *Journal of Biological Sciences*. 7(3): 554-557.
- Ismail, W.I.W., and M.N.F.M. Radzi. 2013. Evaluation on The Benefits of Date Palm (*Phoenix dactylifera*) to The Brain. *Altern Integ Med*. 2: 1-3.
- Ismid, S. 2000. *Penuntun Praktikum Parasitologi Kedokteran*. FKUI, Jakarta.
- Isnaeni, W. 2006. *Fisiologi Hewan*. Kanisius, Yogyakarta.
- Jahromi, K., Rafiee., Jafari, A., and Tabatabaeefar. 2007. Determination of Dimension and Area Properties of Date (Barhi) by Image Analysis. *Agric Food and Biol Eng*. 15: 21-24.
- James, J., Colin, B., dan H. Swain. 2008. *Prinsip-prinsip Sains untuk Keperawatan*. Erlangga, Jakarta.
- Karasawa, K., Uzuhashi, Y., Hirota, M., and H. Otani. 2011. A matured fruit extract of date palm tree (*Phoenix dactylifera* L.) stimulates the cellular immune system in mice. *J Agric Food Chem*. 59(20): 11287-11293.
- Karou, D., Savadogo, A., and Canini, A. 2005. Antibacterial Activity of Alkaloids from *Sida acuta*. *African Journal of Biotechnology*. 4(12): 195-200.
- Kawai, M., Hirano, T., Higa, S., Arimitsu, J., Maruta, M., Kuwahara, Y., Ohkawara, T., Hagihara, K., Yamadori, T., and Y. Shima. 2007. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergol. Int*. 56: 113–123.
- Kiswari, R. 2014. *Hematologi & Transfusi*. Erlangga, Jakarta.
- Kusumo, P.D. 2012. Kolonisasi Mikrobiota Normal dan Pengaruhnya pada Perkembangan Sistem Imunitas Neonatal. *Widya*. 29(320): 55-63.
- Lager, S and T.L. Powell. 2012. Regulation of Nutrient Transport across the Placenta. *Journal of Pregnancy*.

- Liang, Y.C., Y.T. Huang., S.H. Tsai., S.Y. Lin-Shiau., C.F. Chen., and J.K. Lin. 1999. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*. 20: 1945–1952.
- Liu., J., X. Li., Y. Yue., J. Li., T. He., and Y. He. 2005. The Inhibitory Effect of Quercetin on IL-6 Production by LPS Stimulated Neutrophils. *Cellular & Molecular Immunology*. 2(6): 455-460.
- Loffler, H., J. Rastetter and T. Haferlach. 2005. *Atlas of Clinical Hematology*. 6th Ed. Springer Berlin Heidelberg, New York.
- Longo, D.L. 2012. *Atlas of Hematology and Analysis of Peripheral Blood Smears*. The Mc Graw-Hill Companies.
- Madduluri, S., Rao, K.B., dan B. Sitaram. 2013. In Vitro Evaluation of Antibacterial Activity of Five Indigenous Plants Extracts against Five Bacteria Pathogens of Humans. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(4): 679-684.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*. 7(2): 361-367.
- Muliati, F. 2014. Uji aktivitas anti inflamasi ekstrak daun paku *Pyrrosia lanceolata* (L.) terhadap penghambatan denaturasi protein secara in vitro. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Mulyaningsih, S. 2007. Aktivitas Imunostimulan Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceus* L.) pada mencit. *Logika*. 4(1): 38-45.
- Muna, L., Astirin, O.P., dan Sugiyarto. 2011. Uji Teratogenik Ekstrak *Pandanus conoideus* Varietas Buah Kuning terhadap Perkembangan Embrio Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Nusantara Bioscience*. 2: 126-134.
- Miksusanti. 2010. Proliferasi sel limfosit secara *in vitro* oleh minyak atsiri temu kunci dan film edible anti bakteri. *Jurnal Penelitian Sains*. 10: 06-07.
- Minister of Health Canada. 2008. *The Sensible Guide to a Healthy Pregnancy*. Canada.
- Neiman, D.C., Henson, U.A., Maxwell, K.R., Williams, S.R.M., Mcanulty, S.R., Jin, F., Shanely, R.A., and T.C. Lines. 2009, Effects of Quercetin and EGCG on

- Serum Oxidative Status: A Pilot Study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 57(17): 8010- 8017.
- Roizen, M.F dan M.C. Oz. 2009. *Staying Young: Jurus Menyasati Kerja Gen agar Muda Sepanjang Hidup*. Qanita, Bandung.
- Rostita. 2009. *Kurma: Khasiat dan Keajaiban*. PT Mizan Republika, Bandung.
- Ruiz, P., and D. Haller. 2005. Functional diversity of flavonoids in the inhibition of the proinflammatory NF-kB, IRF, and AKT signaling pathways in murine intestinal epithelial cells. *Nut. Immunol.* 136: 664–671.
- Sari, A.K., Anggraeni, D.A., Safitri G.A., dan P.T. Betan. 2016. Flavonoid. *Makalah Fitokimia*. Stikes Karya Putra Bangsa, Tulungagung.
- Saleh, E.A., Tawfik, M.S., and H.M. Abu-Tarboush, 2011. Phenolic Contents and Antioxidant Activity of Various Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruits from Saudi Arabia. *Food Nutr Sci.* 2: 1134-1141.
- Satuhu, S. 2010. *Kurma: Khasiat dan Olahannya*. Penebar Swadaya, Bogor.
- Schreck, J.O., and W.M. Loffredo. 1994. *Qualitative testing for carbohydrates*. Chemical Education Resources, USA. 1-12.
- Sembiring, B.B., dan S. Suhirman. 2014. Pengaruh Cara Pengeringan dan Teknik Ekstraksi Terhadap Kualitas Simplisia dan Ekstrak Meniran. *Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Teknologi Pertanian*. Politeknik Negeri Lampung, Lampung.
- Setyowati, W.A.E., S.R.D. Ariani., Ashadi., B. Mulyani., dan C.P. Rahmawati. 2014. Skrining fitokimia dan identifikasi komponen utama ekstrak metanol kulit durian (*Durio zibethinus* Murr.) varietas petruk. *Seminar nasional kimia dan pendidikan kimia VI*. 271-280.
- Shafagat, A. 2010. Phytochemical Investigation of Quranic Fruits and Plants. *Medical Plants Journal*. 9: 61-66.
- Shahdadi, F., Mirzaei, H.O and A.D. Garmakhany. 2015. Study of phenolic compound and antioxidant activity of date fruit as a function of ripening stages and drying process. dalam buah kurma. *J Food Sci Technol*. 52(3): 1814–1819.

- Smitht, R.J., Evid, C., Chief., and D.E. Chelnow. 2010. Management the Third Stage of Labor. *Medscape reference*. [Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/275304-overview>].
- Smolinski, A.T., and J.J. Pestka. 2003. Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb1 (ginseng) and parthenilide (feverfew). *Food Chem. Toxicol.* 41: 1381–1390.
- Soebahar, M.E., R. Arizal F., dan E.D. Anwar. 2015. Mengungkap Rahasia Buah Kurma dan Zaitun dari Petunjuk Hadits dan Penjelasan Sains. *Ulul Albab.* 16(2): 191-214.
- Sriningsih dan A.E. Wibowo. 2009. Efek Immunostimulan Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) secara In Vivo pada Tikus. *Jurna Bahan Alam Indonesia.* 7(1): 15-18.
- Strid, H., and T.L. Powell. 2000. ATP-dependent Ca²⁺ Transport is Up-Regulated during Third Trimester In Human Syncytiotrophoblast Basal Membranes. *Pediatric Research.* 48(1): 58–63.
- Sudira, I.W., Merdana, I.M., dan I.P.A.H. Wibawa. 2011. Uji daya hambat ekstrak daun kedondong (*Lannea Grandis Engl*) terhadap pertumbuhan bakteri *Erwinia carotovora*. *Buletin Veteriner Udayana.* 3(1): 45-50.
- Sumardjo, D. 2006. *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran dan Program Strata I Fakultas Bioeksakta*. Kedokteran EGC, Jakarta.
- Susilo, J., Agitya, R.E., dan N. Awwalia. 2013. Aktivitas Immunodulator Ekstrak Etanol Daun Jamblang (*Syzygium cumini* (L.) Skeel) terhadap Respon Imun Non Spesifik pada Mencit Jantan Galur Balb/c. [Di unduh pada tanggal 30 September 2017]. Retrieved from <http://perpusnwu.web.id/karyailmiah/documents/3208.pdf>.
- Tang, Z-X., Lu-E, S., and S.M. Aleid. 2013. Date fruit: chemical composition, nutritional and medicinal values, products. *J. Sci. Food Agric.* 93: 2351–2361.
- Taylor, G.T., J. Huffman., and F. Manzella. 2016. The Third Trimester Human Fetus may be Protected from Prenatal Stress and Programmed Adult Mental Illness. *Ann Psychiatry Ment Health.* 4(3): 1064.
- Thomas, C. 2015. *A Simple Differential Stain of Blood Smears Using Black Quink®*. Hall End, Milton, Cambridge.

- Ukhrowi, U. 2011. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa*) terhadap Fagositosis Makrofag dan Produksi Nitrit Oksida (NO) Makrofag. *Tesis*. Program Pasca Sarjana, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Vargo, M. A., O. H. Voss, F. Poustka, A. J. Cardounel, E. Grotewold., and A.I. Doseff. 2006. Apigenin-induced-apoptosis is mediated by the activation of PKC and caspases in leukemia cells. *Biochem. Pharmacol.* 72: 681– 692.
- Viney, M., L. Lazarou., and S. Abolins. 2015. The laboratory mouse and wild immunology. *Parasite Immunology.* 37: 267-273.
- Wahyuningrum, M.R dan E. Probosari. 2012. Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Trigliserida pada Tikus *Sprague Dawley* dengan Hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College.* 1(1): 192-198.
- Weinstein, D.L., O'Neill, B., and E.S. Metcalf. 1997. *Salmonella typhi* stimulation of human intestinal epithelial cells induces secretion of epithelial cell-derived interleukin-6. *Infect Immun.* 65: 395-404.
- Wirakusumah, E. P. 2010. *Sehat Cara Al-Qur'an dan Hadist*. PT Mizan Publika, Jakarta Selatan.
- Zhang, C.R., Aldosari, S.A., and P.S.P.V. Vidyasagar. 2013. Antioxidant and Anti-inflammatory Assays Confirm Bioactive Compounds in Ajwa Date Fruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* XXXX: A-G.
- Zulfiati, E. 2003. Gambaran Sitologi Ulas Vagina Mencit (*Mus musculus albinus*) selama Siklus Estrus dengan Tinjauan Khusus Pada Distribusi Leukosit. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Bogor.