

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA
(*Phoenix dactylifera* L.) TERHADAP JUMLAH
NEURON EMBRIO MENCIT (*Mus musculus*)**

SKRIPSI



**OLEH:
HENY UTAMI NINGSIH
H71214016**

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

**SURABAYA
2018**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Heny Utami Ningsih
NIM : H71214016
Program Studi : Biologi
Angkatan : 2014

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

“Efek Pemberian Ekstrak Buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Jumlah Neuron 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, 18 Juli 2018

Tanda tangan



Heny Utami Ningsih

PERSETUJUAN PEMBIMBING

Setelah memeriksa dan memberikan arahan terhadap skripsi yang ditulis oleh:

Nama : Heny Utami Ningsih

NIM : H71214016

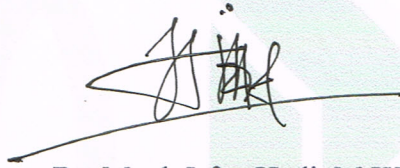
Program Studi : Biologi

yang berjudul: **“EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.) TERHADAP JUMLAH NEURON EMBRIO MENCIT (*Mus musculus*)”**. Dewan penguji berpendapat bahwa skripsi tersebut dapat diajukan untuk disidangkan

Surabaya, 10 Juli 2018

Pembimbing I

Pembimbing II



Risa Purnamasari, M.Si.

Dr. Moch Irfan Hadi, M.KL.

NUP. 201409002

NIP. 198604242014031003

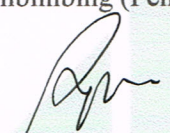
**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA
(*Phoenix dactylifera* L.) TERHADAP JUMLAH NEURON
EMBRIO MENCIT (*Mus musculus*)**

Disusun oleh
Heny Utami Ningsih
H71214016

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 18 Juli 2018
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat
untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains (S.Si)

Susunan Dewan Penguji

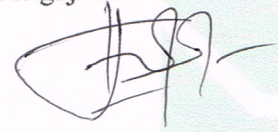
Surabaya, 31 Juli 2018
Pembimbing (Penguji) I


Risa Purnamasari, M.Si
NUP. 201409002

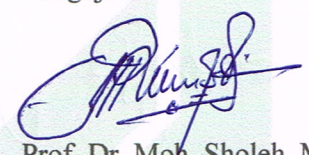
Surabaya, 27 Juli 2018
Pembimbing (Penguji) II


Dr. Moch Irfan Hadi, M.KL
NIP. 198604242014031003


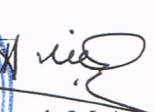
Surabaya, 31 Juli 2018
Penguji III


Linda Prasetyaning W, M.Kes
NIP. 198704172014032003

Surabaya, 01 Agustus 2018
Penguji IV


Prof. Dr. Moh. Sholeh, M.Pd.
NIP. 195912091990021001

Mengetahui
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UN Sunan Ampel Surabaya



Dr. Emi Purwati, 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 : HENY UTAMI NINGSIH
NIM : H71214015
Fakultas/Jurusan : SAINS DAN TEKNOLOGI / BIOLOGI
E-mail address : henyutamio7@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 :

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA
(*Phoenix dactylifera* L.) TERHADAP JUMLAH
NEURON 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

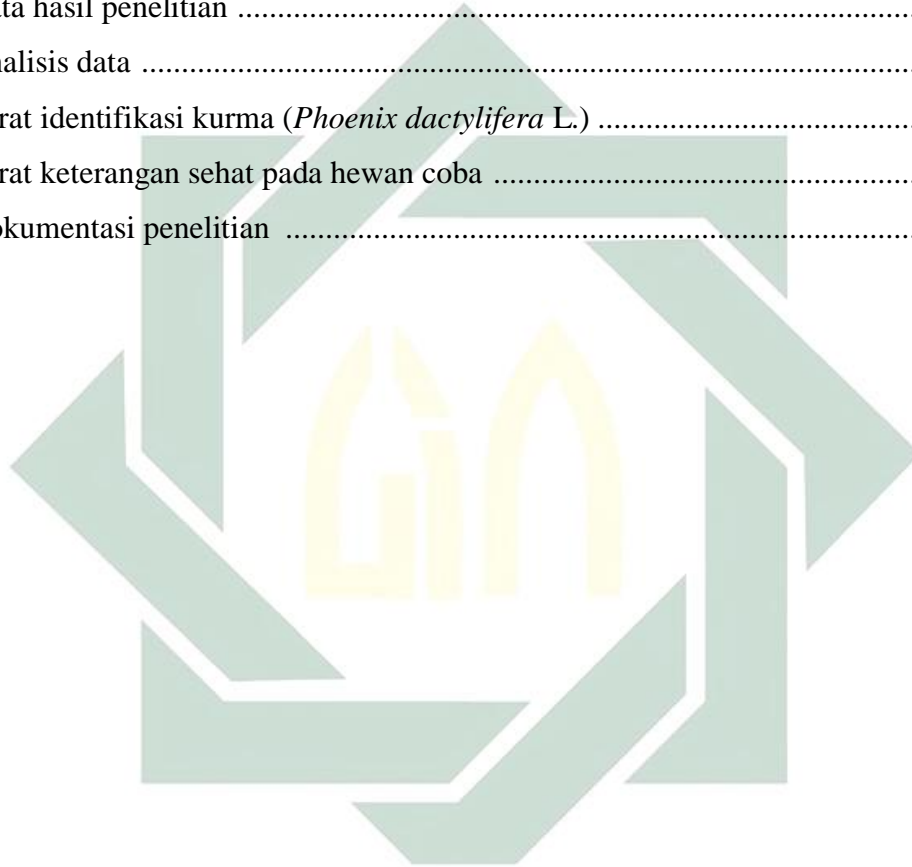
Penulis

(HENY UTAMI NINGSIH)

2. Identifikasi hewan coba	40
a). Populasi	40
b). Perkiraan besar sampel	40
3. Pembuatan ekstrak kurma ajwa	41
4. Pengelompokan hewan coba	42
5. Masa adaptasi	42
6. Pemeriksaan siklus estrus, pengkawinan, dan kebuntingan	42
7. Induksi ekstrak kurma ajwa	43
8. Pengambilan dan pengamatan sampel	44
a). Sampling	44
b). Fiksasi	44
c). <i>Proseccing</i>	44
d). <i>Embeding</i>	45
e). <i>Sectioning</i>	45
f). <i>Staining</i> dan <i>mounting</i>	46
g). Pengamatan histologi	46
9. Analisis Data	47
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
Hasil dan Pembahasan	49
BAB VI PENUTUP	
A. Kesimpulan	63
B. Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64

DAFTAR LAMPIRAN

1. Perhitungan dosis ekstrak daging buah kurma.....	70
2. Data hasil penelitian	71
3. Analisis data	72
4. Surat identifikasi kurma (<i>Phoenix dactylifera</i> L.)	74
5. Surat keterangan sehat pada hewan coba	75
6. Dokumentasi penelitian	76



BAB 1

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Nutrisi lengkap sangat diperlukan untuk meningkatkan kecerdasan kognitif mencakup kemampuan untuk memproses pikiran. Kognisi mengacu pada memori dan kemampuan untuk belajar informasi baru (Bahr and Rowe, 2001). Kekurangan nutrisi dapat mengakibatkan kemampuan kognitif yang lebih rendah, gangguan pada sel otak serta dapat menimbulkan gangguan pertumbuhan (Laura, 2012).

Laporan organisasi kesehatan dunia (*WHO/World Health Organization*) menunjukkan kesehatan masyarakat Indonesia terendah di ASEAN yaitu peringkat ke 142 dari 170 negara. Persentase anak yang mengalami gizi kurang usia 0-4 di Asia bagian negara berkembang, dan Afrika sebanyak 15-30% (Riskesdas, 2010).

UNICEF (1998) menyatakan kurang gizi pada anak dapat menyebabkan menurunnya perkembangan fisik, kecerdasan, mental, kemampuan interaksi anak dengan lingkungan pengasuhnya. Anak dengan status gizi buruk cenderung 8 kali lebih banyak terhambat perkembangan motorik kasarnya (25%) (Husaini, 2003). Semakin rendah status gizi anak maka semakin tinggi keterlambatan perkembangannya (Ferdiana, 2003). Kurangnya asupan gizi berdampak buruk bagi perkembangan kecerdasan karena mempengaruhi struktur otak meliputi berat, jumlah sel, ukuran sel,

organisasi sel dan pembentukan myelin (National Academy of Science, 1973).

Gizi yang optimal dan seimbang sangat diperlukan untuk perkembangan sistem saraf, sehingga meningkatkan kecerdasan, karena kecerdasan otak dipengaruhi oleh gizi makanan yang dikonsumsi (Maharmajono *et al.*, 1996). Sistem saraf pusat merupakan sistem yang pertama kali dibentuk pada saat embriogenesis, serta merupakan sistem yang paling akhir selesai pembentukan dan perkembangannya (Setiawan *et al.*, 2013), sebab itu ukuran yang paling baik untuk menentukan perkembangan sistem saraf atau otak adalah jumlah sel saraf atau neuron.

Kebutuhan gizi yang lengkap sebagian besar juga digunakan untuk aktivitas pembentukan dan pemeliharaan jaringan (Moehji, 1992). Zat gizi berperan vital dalam proses perkembangan sel-sel neuron otak untuk bekal kecerdasan anak yang dilahirkan. Diana (2013) menyatakan gizi yang cukup memang diperlukan untuk meningkatkan kinerja otak, karena kecerdasan otak bisa dipengaruhi oleh gizi makanan yang dikonsumsi, terutamanya kandungan besi yang berperan dalam melancarkan aliran listrik dalam otak, sama halnya dengan Docosahexaenoic Acid (DHA), omega 3, dan vitamin B12 juga baik untuk kecerdasan otak (Fitri, 2012).

Menurut Fitriyana, (2013) upaya peningkatan kualitas asupan gizi dapat dilakukan dengan mengonsumsi buah kurma. Kurma (*Phoenix dactylifera* L.) merupakan bahan pangan ideal yang memberikan berbagai nutrisi penting dan manfaat kesehatan. Kurma sangat dianjurkan untuk

alami seperti glukosa, fruktosa, dan sukrosa. Selain itu mengandung 23 asam amino yang tidak ditemukan pada beberapa buah lain seperti apel, jeruk dan pisang. Kurma juga kaya akan Potasium dimana merupakan nutrisi yang berperan besar dalam pemeliharaan kesehatan sistem saraf dan menyeimbangkan sistem saraf tubuh (Parfin *et al.*, 2015). Kalsium (Ca) berfungsi untuk merangsang sel-sel saraf untuk lebih mudah menerima dan mengantar rangsangan (Saputro, 2006).

Kira-kira ada sekitar 6 vitamin yang terdapat dalam buah kurma yaitu vitamin C dan Vitamin B (1) thiamine, B (2) riboflavin, asam nikotin (niacin) dan Vitamin A (Ragap, 2013). Vitamin B dapat membantu perkembangan otak dan mengaktifkan fungsi otak yang pada akhirnya bisa meningkatkan memori. Penurunan memori pada otak biasanya dikaitkan dengan kekurangan Vitamin B, Vitamin B2 dan B3 berperan penting dalam tumbuh kembang sel otak serta sistem saraf bagi kecerdasan otak (Islamiyah *et al.*, 2012).

Kurma sendiri diketahui memiliki aktivitas imunostimulan dalam sebuah hasil penelitian dalam limpa mencit dan berkesimpulan bahwa polifenol dan polisakarida yang terdapat dalam kurma mampu menstimulasi sistem imun. Kurma dapat menurunkan kadar gula pada penderita hiperglikemia karena memiliki kandungan flavonoid (Abo-El-Soaud *et al.*, 2004), efek antimikroba terhadap gram positif maupun gram negatif (Perveen *et al.*, 2012), efektifitas anti-inflamasi dan anti-proliferasi (Elberry *et al.*, 2011), aktivitas antioksidan (Khanavi *et al.*, 2009), aktifitas

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

A. KURMA AJWA

Buah kurma merupakan produk dari pohon kurma (*Phoenix dactylifera* L.) (Gambar 2.1) yang termasuk kedalam famili *Arecaceae* dan merupakan tanaman *cultivated* tertua didunia. Kurma menjadi makanan pokok Timur Tengah dan sangat populer dinegara-negara islam. Nilai gizi dan manfaatnya dapat sangat berpengaruh terhadap diet manusia karena tinggi akan kualitas beberapa asam amino esensial selain serat, karbohidrat, mineral, dan vitamin yang terkandung didalamnya (Vayalil, 2002). Protein pada kurma mengandung 23 tipe asam amino, yang tidak terkandung dalam beberapa buah lain seperti pada jeruk, apel, dan pisang (Al-Shahib and Marshall, 2003). Buah kurma sangat dianjurkan pada pengobatan terhadap beberapa infeksi penyakit, kanker, dan serangan jantung. Baru-baru ini juga diketahui buah kurma berperan terhadap kontrol lemak dan glukosa pada penderita diabetes dan juga diketahui mempunyai sifat antioksidan antimutagenik (Parvin *et al*, 2015).

Kurma sebagai sumber antioksidan yang baik karena mengandung karotenoid dan fenolat dengan jumlah 3942 mg / 100 g dan unsur antioksidan sebesar 80400 μ mol / 100 g (Bilgari *et al*, 2008). Studi lain menunjukkan bahwa konsentrasi polifenol yang diteliti pada ekstrak kurma Ajwa sebesar (455.88 mg/100 g) lebih tinggi dibandingkan konsentasinya pada kurma lain seperti pada sukkari (377.66 mg/100 g) khalas (238.54 mg/100 g) (Saleh *at al*, 2011).

Pembelahan terus berlangsung hingga membentuk 2-16 sel, dan bermigrasi dari oviduk menuju uterus. Pada umur kebuntingan 3 hari, sel tersebut memasuki tahap morula. Blastula terbentuk pada umur kebuntingan 4 hari dan umur kebuntingan 4,5 hari terjadi implantasi awal pada dinding uterus, Mencit termasuk hewan nokturnal, dimana masa kawin terjadi pada sore hari yang dibuktikan dengan adanya sumbat vagina (Rugh, 1968).

Setelah proses implantasi berjalan dengan sempurna pada umur kebuntingan 6 hari, maka proses organogenesis awal mulai terjadi. Proses organogenesis ditandai dengan terbentuknya tiga lapisan germinal, yaitu ektoderm, endoderm dan mesoderm (Irnidayanti dan Darmanto, 2011). Pada umur kebuntingan sekitar 7,5 hari, dan juga terbentuk amnion, pada hari ke 8 terbentuk 1-7 somite, mulai terbentuk sistem sirkulasi, saluran pencernaan, mulai terbentuk sistem saraf pusat, mulai terbentuk membran ekstraembrionik. Pada kebuntingan 9 hari terjadi penutupan neuropore anterior, pada hari ke 9,5 terjadi pembentukan posterior neuropore, dan tunas forelimb. Pada hari ke 10 terjadi penutupan neuropore posterior, dan tunas hindlimb, dan tunas ekor. Pada hari ke 10,5 terbentuk lekukan lensa. Pada hari ke 11 terjadi penutupan lensa *vesicle*, dan pada hari ke 11,5 *vesicle* lensa seutuhnya terpisah dari permukaan. Pada hari ke 12 mulai terbentuk jari-jari, hari ke 13 anterior *footplate* terbentuk, pada hari ke 14 jari-jari tangan terpisah satu dengan yang lain, hari ke 15 jari-jari kaki terpisah, hari ke 18 kumis panjang tumbuh, hari ke 19 lahir (Theiler, 1989).

khusus dalam menerima, mengubah dan meneruskan rangsangan yang diterima (Dellmann and Brown, 1989).

Kemampuan neuron alam menerima, mengubah dan meneruskan informasi atau rangsangan didasarkan pada organisasi seluler yang sangat terspesialisasi, sehingga struktur diatas memiliki fungsi, yaitu 1. Daerah dendrit, tempat eksitasi berasal, 2. badan sel (perikarion) yang mengatur sel. 3. Daerah Akson , menyalurkan rangsangan dan meneruskan sinyal ke sel-sel lain, 4. Daerah Bukit Akson (*axon hillock*) merupakan wilayah akson yang berbentuk kerucut tempat akson bergabung dengan badan sel yang dimana merupakan wilayah tempat sinyal-sinyal yang menyusuri akson dibangkitkan, dan 4. Daerah telodendron atau terminal akson atau juga terminal sinapsis(bagian dari cabang akson yang membentuk sambungan/sinapsis terspesialisasi) dimana eksitasi diteruskan ke neuron lain (Campbell and Reece. 2008).

Secara mikroskopis (Gambar 2.7) neuron berbentuk sel, memiliki plasma (neurolema), sitoplasma (neuroplasma), dan mengandung inti. Diameter badan selnya bervariasi, luas antara 4-150 μm . Ciri khas yang terlihat pada mikroskop cahaya adalah intinya besar dan pucat (karena miskin kromatin) dan nukleolusnya besar (Hartono, 1989). Sekitar

cerebrospinal; 2. Tipe bipolar, ada vestibular, dan ganglion spiral pada syaraf penjuluran yang keluar dari badan sel saraf secara terpisah, berbentuk dendrit dan neurit. Tipe ini terdapat pada retina mata, ganglion vestibular, dan ganglion spiral pada syaraf pendengar ; 3. Tipe multipoler, penjuluran yang keluar dari badan sel saraf banyak, namun hanya satu yang berfungsi sebagai neurit, selebihnya dendrit. Tipe ini banyak dijumpai pada susunan saraf pusat, misalnya neuron piramidal (*cerebrum*), sel purkinje (*cerebellum*), dan neuron motorik (*medulla spinalis*).

3) Selubung Myelin dan Myelinasi Akson

Sel yang sangat khusus terdapat di SSP dan SST yang membungkus dan mengelilingi akson berkali-kali untuk membangun lapisan membran permi yang berurutan dan membentuk selubung isolasi yang kaya lipid di sekitar akson disebut Selubung Myelin. Selubungnya meluas dari segmen awal akson ke cabang terminal akson. Diantara sepanjang myelinisasi akson terdapat celah kecil atau *gap* disebut Nodus Ranvier (Campbell and Reece. 2008).

Akson di SSP dan SST dapat berupa akson yang termyelinisasi atau tidak termyelinisasi. Di SSP, semua akson dikelilingi oleh sel Schwann khusus baik pada akson yang bermyelin maupun yang tidak bermyelin. Masing-

(Mardiati, 1996). Sel-sel ependim membalut ventrikel otak dan kanalis centralis sumsum punggung. Permukaan bebas tiap sel memiliki banyak mikrovili dan banyak silia aktif (Dellmann and Brown, 1989).

2. Penghantaran Impuls Saraf dan Neurotransmitter

Impuls atau rangsangan adalah pesan saraf yang dialirkan sepanjang akson dalam bentuk gelombang listrik. Impuls atau sinyal hanya mampu berjalan satu arah pada neuron. Ujung yang menerima sinyal datang disebut dendrit, dan ujung yang mengirim sinyal keluar disebut akson. Umumnya satu akson memiliki cabang pada ujungnya untuk berhubungan dengan neuron lain. Pertemuan dimana akson dari satu sel bertemu dendrit dari sel lain disebut sebagai sinapsis (*synapse*). Bagian dari setiap cabang ujung akson yang membentuk sambungan terspesialisasi ini disebut terminal sinapsis (*synaptic terminal*), sedangkan celah sempit yang ada pada sinaps dinamakan celah sinaps. Sel saraf pertama sebelum sinaps disebut sel saraf prasinaps, dan sel saraf ke dua setelah sinaps disebut sel saraf pascasinaps (Gambar 2.12). Penjalaran impuls melintasi sinaps berlangsung searah dari neuron prasinaps ke neuron pascasinaps (Campbell and Reece. 2008).

a. Penghantaran Impuls melalui Saraf

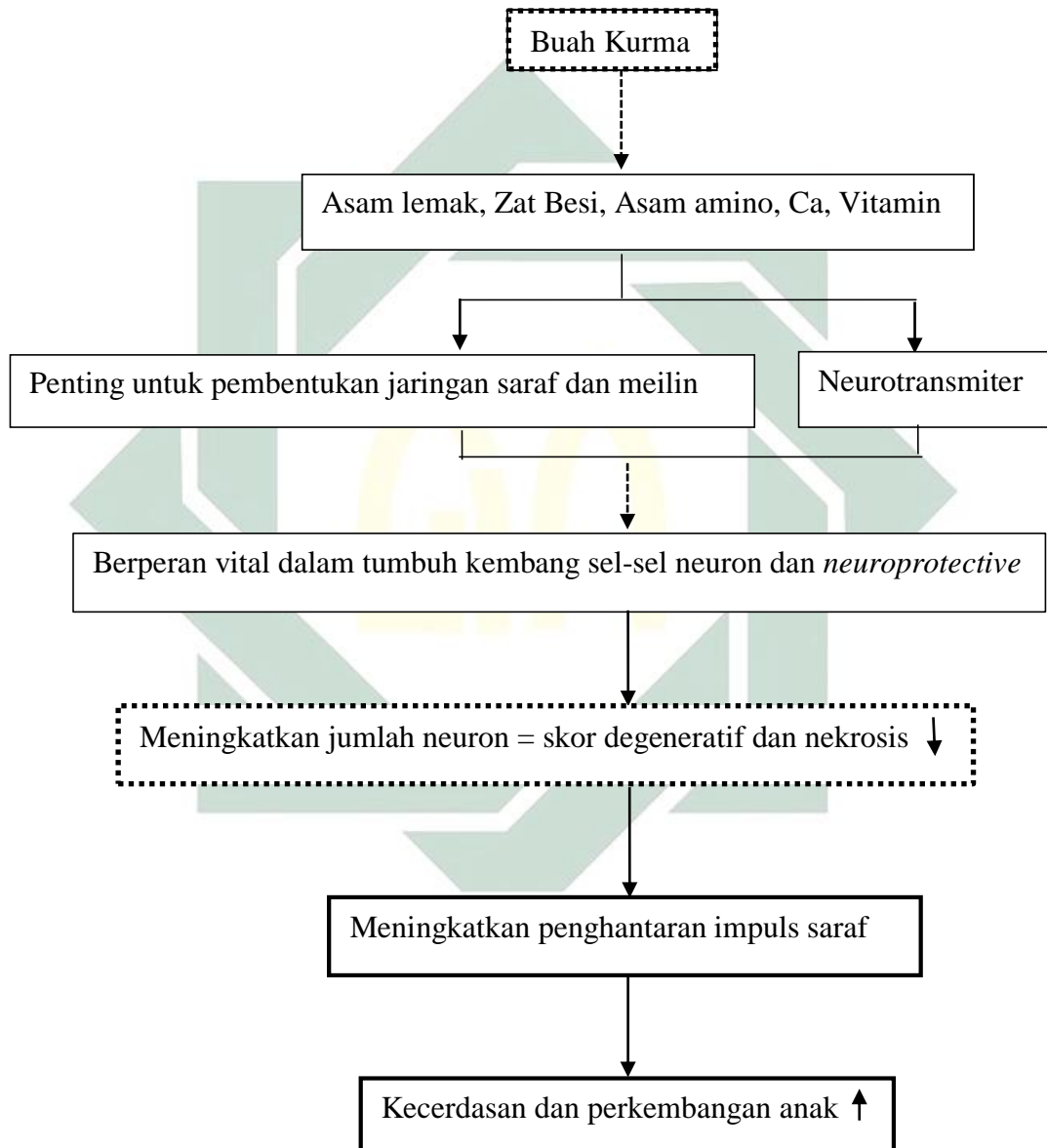
Saraf dapat dilalui impuls karena memiliki muatan listrik yang melintasi membran plasmanya atau biasa disebut dengan potensial membran (*membrane potential*) dimana potensial membran dari neuron yang sedang tidak mengirimkan impuls disebut potensial beristirahat (*resting potential*) yang bagian permukaan luar membrannya bermuatan positif dan bagian dalam membran bermuatan negatif disebut keadaan polarisasi. Apabila saraf mendapat rangsangan atau impuls akan terjadi perubahan muatan. Permukaan luar membran bermuatan negatif, sedangkan bagian dalamnya bermuatan positif. Keadaan ini disebut depolarisasi (Campbell and Reece. 2008).

Sel saraf yang sedang beristirahat mempertahankan perbedaan potensial listrik (voltase) pada membran sel di antara bagian dalam sel dan cairan ekstraseluler di sekeliling sel. Perbedaan muatan ini terjadi karena adanya mekanisme transpor aktif yaitu pompa natrium-kalium. Konsentrasi ion natrium (Na^+) di luar membran plasma suatu akson neuron lebih tinggi dibandingkan konsentrasi di dalamnya. Sebaliknya, konsentrasi ion kalium (K^+) di dalam akson lebih besar daripada di luar. Akibatnya, mekanisme transpor aktif terjadi pada membran plasma dimana pompa natrium dan kalium ini membangkitkan dan mempertahankan gradien ion Na^+ dan K^+ mekanismenya pompa menggunakan ATP untuk mentranspor Na^+

BAB III

KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN

A. KERANGKA TEORI



..... : Diteliti

———— : Tidak diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Teori

Pada saat ini banyak sekali cara yang digunakan masyarakat untuk meningkatkan kecerdasan, seperti penambahan zat untuk merangsang kecerdasan otak berupa tanaman-tanaman atau obat-obatan yang dapat meningkatkan kecerdasan (Saputro, 2006).

Diana (2013) menyatakan gizi yang cukup memang diperlukan untuk meningkatkan kinerja otak, karena kecerdasan otak bisa dipengaruhi oleh gizi makanan yang dikonsumsi, terutamanya kandungan besi, Docosahexaenoic Acid (DHA), omega 3, dan vitamin B12 yang dikenal baik untuk kecerdasan otak (Fitri, 2012).

Buah Kurma (*Phoenix dactylifera L.*) sendiri diketahui memiliki banyak kandungan zat Fe dan Ca selain vitamin dan asam lemak yang dimana asam lemak berperan vital dalam proses tumbuh kembang sel-sel neuron otak sehingga dapat meningkatkan jumlah sel saraf atau neuron dan membantu pembentukan selaput myelin otak (Diana, 2013).

Zat besi dan kalsium merupakan salah satu komponen mikro yang memiliki peranan penting dalam proses tumbuh kembang dan kecerdasan (Sari *et al.*, 2015). Zat besi (Fe) berperan besar dalam peningkatan kadar hemoglobin. Peningkatan kadar hemoglobin darah akan menyebabkan peningkatan oksigen sehingga metabolisme meningkat, sel otak dapat berfungsi dengan baik dan kecerdasan akan meningkat (Saputro, 2006). Kalsium (Ca) berfungsi untuk merangsang sel-sel saraf untuk lebih mudah menerima dan mengantar rangsangan, sehingga dengan

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

A. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) betina umur \pm 16 minggu dengan berat badan \pm 25 gram yang diambil embrionya sebanyak 24 ekor.

Alat yang digunakan dalam penelitian terdiri dari blender (Maspion, Indonesia), oven (Thermo Scientific : Heraterm OGS60, German), Refrigerator (Thermo Scientific : PL6500, Jerman), kandang mencit, alat sonde, spatula, gelas beaker 100 mL, 250 mL, 500 mL 1000 mL (Pyrex, Indonesia), alat bedah terdiri dari pinset dan gunting jaringan, mikroskop (Nikon : Edipse E100, Jerman), evaporator, timbangan analitik (Mettler Toledo ML204T, Switzerland), timbangan digital, Magnetik Stirer (Thermo Scientific : Cimarex, Jerman), gelas objek (Sail Brand No. 23, China), Erlenmayer 250 mL (Iwaki, Indonesia), gelas ukur (Iwaki, Indonesia), corong (Herma > 5 mm, Indonesia), pipet, alat pembuat preparat histologi/ mikrotome, dan glove (safe glove : Jayamas Media Industri, Thailand).

Bahan terdiri dari daging buah Kurma Ajwa (*Phoenix dactilyfera* L.), alkohol 70% (One Med PT. Jayamas Medica Industri, Indonesia), methanol (Emsure Merck, Jerman), kertas saring (Whatman 41, Inggris), NaOH (Emsure Merck, Jerman), Xylol (Mediss, Indonesia), Giemsa (Mediss, Indonesia), isopropil alkohol (Fulltime, China), Etanol (PT. Smart Lab, Indonesia), aquades,

4. Pengelompokan Hewan Coba

Mencit yang telah bunting kemudian dibagi menjadi 4 kelompok ; kelompok kontrol (diberikan aquades), kelompok P3 (diberi dosis ekstrak 3 butir daging buah kurma ajwa atau setara 3.12 mg/kg BB), kelompok P5 (diberi dosis ekstrak 5 butir daging buah kurma ajwa atau setara 5.2 mg/kg BB), dan kelompok P7 (diberi dosis ekstrak 7 butir daging buah kurma ajwa atau setara 7.28 mg/kg BB).

5. Masa Adaptasi

Mencit di aklimatisasi selama satu minggu dengan pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Perawatan dilakukan dengan cara mencit diletakkan didalam kandang plastik yang berukuran 58x38 cm dengan tinggi 16 cm yang bagian atas kandang ditutup dengan kawat dan bagian alasnya diberi sekam setinggi ± 2 cm, mencit diberi pakan Voor 925, minum aquades, dan mengganti sekam setiap dua hari sekali selama 18 hari.

6. Pemeriksaan Siklus Estrus, Pengkawinan dan Kebuntingan

Hari ke 8 setelah aklimatisasi maka dilakukan pengecekan siklus estrus mencit, sebelum mencit dikawinkan dengan pejantan untuk mengetahui kesiapan mencit betina kawin dengan cara membuat preparat apus vagina mencit, menggunakan *cotton bud* yang telah dibasahi larutan NaCl 0.9%. *cotton bud* dimasukkan kedalam vagina mencit sedalam ± 5 mm dengan diputar searah jarum jam sebanyak 2-3 kali putaran didalam vagina mencit. Selanjutnya *cotton bud* tersebut dioleskan tipis searah pada gelas

objek kemudian preparat difikisasi dengan alkohol 70% selama 5 menit dan dilakukan pewarnaan dengan giemsa 1% dan selanjutnya dibiarkan selama 5-10 menit. Kemudian preparat dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan. Penentuan siklus estrus dilakukan dengan mengamati preparat dibawah mikroskop dengan perbesaran 10x40. Siklus estrus ditandai dengan melihat sel epitel yang tidak berinti.

Mencit yang telah diketahui fase estrusnya akan dikawinkan untuk tujuan agar terjadi kebuntingan. Mencit dikawinkan dengan rasio betina dan jantan 3:1. Mencit yang dikawinkan dalam penelitian ini yaitu 24 ekor mencit betina dengan 8 ekor mencit jantan. Pencampuran mencit jantan dan mencit betina itu dilakukan pada sore hari dan apabila pada keesokan harinya ditemukan sumbat vagina (*vaginal plug*) atau sperma di dalam vagina, maka pada hari itu ditentukan sebagai hari ke-0 kebuntingan.

7. Induksi Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactilyfera L.*)

Induksi ekstrak daging buah Kurma Ajwa pada masing-masing kelompok perlakuan dengan konsentrasi ekstrak buah kurma ajwa yang berbeda dilakukan selama 5 hari setelah mencit memasuki hari ke -14 kebuntingan. Pemberian ekstrak dilakukan secara oral dengan menggunakan siring ukuran 1 ml yang dihubungkan dengan *sonde* 0,2 ml/ekor/hari.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang diperoleh dalam penelitian ini disajikan dalam bentuk analisis kuantitatif yang diuji secara statistik. Pertama data diuji normalitas, untuk menentukan apakah data yang diperoleh berdistribusi normal atau tidak menggunakan uji kolmogrov-smirnov. Data dikatakan berdistribusi normal jika $p > 0.05$. Nilai uji normalitas yang didapat dari penelitian ini adalah $p = 0.372$ (Lampiran 3) artinya data yang diuji memiliki distribusi normal dari uji normalitas ini maka dapat ditentukan data selanjutnya akan dianalisis menggunakan statistik parametrik uji One Way Anova karena uji ini digunakan untuk mengetahui perbedaan antara 3 kelompok perlakuan atau lebih, dilakukan juga uji homogenitas disini untuk menentukan apakah data yang dianalisis mempunyai variansi yang sama atau tidak. Pada uji homogenitas data dikatakan homogen apabila $p > 0.05$ dan hasil yang di dapat dari penelitian ini adalah $p = 0.154$ maka data memiliki variansi yang homogen. Hasil uji One Way Anova dapat dilihat di Tabel 5.1 yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan (Lampiran 3) dengan nilai $p > 0.05$ yaitu $p = 0.916$. sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesis penelitian ini ditolak (H_0 diterima) sehingga tidak ada efek pemberian ekstrak buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap jumlah neuron otak embrio mencit (*Mus musculus*). Meskipun begitu dapat dikatakan masih terdapat perbedaan antar kelompok, meskipun perbedaanya sangat kecil.

Tabel 5.1 Hasil pemeriksaan histologi neuron otak pada embrio mencit

Kode Sampel	Kelompok	Rerata Degenerasi dan Nekrosis	sd
K1	Kontrol	1,67	$\pm 1,86$
K2	3 butir kurma	2,00	$\pm 2,53$
K3	5 butir kurma	1,50	$\pm 1,22$
K4	7 butir kurma	2,17	$\pm 1,32$

Degenerasi dan nekrosis menjadi variabel yang diamati karena sangat mempengaruhi jumlah sel neuron yang dimana nantinya akan mempengaruhi kinerja otak.

Perubahan jaringan yang dapat diamati adalah pada kelompok K1 $1.67 \pm 1,86$ warna sel dan atau jaringannya sangat gelap sedangkan pada kelompok K2 $2,00 \pm 2,53$ dan K4 $2,17 \pm 1,32$ warnanya cenderung pudar. Menurut (Sukarni *et al.*, 2012) jaringan yang mengalami nekrotik dapat dikenali dari hilangnya sitoplasma sehingga tidak menyerap zat warna HE yang diberikan dalam proses pembuatan preparat histologi, dapat diamati terdapat Nekrosis pada kelompok K1, K2, dan K4 tapi tidak ditemukan pada K3 (Lampiran 2).

bebas (Utami, 2003). Apabila radikal bebas menyerang membran sel (lipoprotein) otak akan menyebabkan reaksi berantai lipid peroksida (Haliwell, 2000 and Fouad, 2007). Kondisi ini juga bisa mengarah kepada *oxidative damage* yaitu merusak jaringan oleh biomolekul oksigen reaktif. Pada keadaan normal terjadi keseimbangan antara oksigen dan anti oksidan di dalam tubuh. Beberapa penelitian terakhir mengindikasikan faktor pemicu penyakit di sebut stres oksidatif, yang terjadi karena peningkatan jumlah radikal bebas sehingga kemampuan pertahanan tubuh melalui sistem antioksidan berkurang. Keadaan ini dipengaruhi oleh spesies oksigen reaktif (ROS). ROS merupakan molekul oksidan relatif tinggi, bersifat sangat tidak stabil sehingga cepat bereaksi dengan molekul lain. ROS terjadi baik secara endogen maupun eksogen, melalui aktifitas metabolik reguler, aktifitas gaya hidup dan diet (Trilling and Jaber, 1996). Kondisi dimana kadar radikal bebas lebih tinggi dari pada kadar antioksidan yang dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif bisa meningkatkan kerusakan sel neuron (Fouad, 2007). Penelitian yang dilakukan Wibowo (2007) terhadap mencit yang diberikan Vitamin E selama 19 hari, menunjukkan jumlah neuron yang mengalami degenerasi dan nekrosis kelompok kontrol sebesar $15.00 \pm 3,61$. Jumlah neuron pada penelitian oleh Islamiyah *et al.*, 2012 kelompok kontrol berkisar $36 \pm 1,71$ ini artinya mencit dalam keadaan sehat sekalipun memungkinkan masih terdapat degenerasi dan nekrosis pada neuron walau tanpa induksi zat eksogen.

Perubahan lain diketahui terdapat degenerasi sel yang sangat banyak pada kelompok K4 dan K2 (Gambar 5.1 ; Lampiran 2). Degenerasi yang diamati adalah degenerasi melemak. Degenerasi melemak, ditandai dengan ciri-ciri pada pewarnaan HE terjadi vakolisasi (Inti ketepi). Ini bisa terjadi akibat adanya ketidakmampuan jaringan dalam memecah lemak sehingga lemak tertimbun di sitoplasma, sitoplasma membesar dan inti ketepi. Kurma diketahui mengandung asam amino seperti glutamic acid atau asam glutamat. Pertukaran asam glutamat dalam tubuh setiap harinya sekitar 48gr. Pada beberapa makanan kandungan glutamat 20 % dari total asam amino (Garattini, 2000). Glutamat sendiri merupakan salah satu neurotransmitter yang penting untuk komunikasi antar sel (Garattini, 2000). Akumulasi glutamat yang berlebihan memicu kerusakan neuronal. Proses ini dinamakan *excitotoxicity*, melibatkan aktivasi reseptor-reseptor glutamat, akumulasi sitosol Ca^{2+} akumulasi Ca^{2+} mengganggu rantai respirasi dan produksi ATP, serta memacu pembentukan radikal bebas oksigen. Tanpa oksigen atau glukosa, produksi ATP mitokondria berhenti, akibatnya, beberapa fungsi terganggu atau menurun. Tanpa kebutuhan energi untuk bahan bakar pompa Na^+ , K^+ , gradien ion tidak dapat dipertahankan (*maintained*) dan neuron menjadi didepolarisasi. Ini menimbulkan hilangnya “neuronal excitability” dan terjadi nekrotik (Dito and Ikrar, 2014). Diperkirakan asupan asam glutamat sekitar 28 gr pada seorang dengan berat badan 70 kg yang diperoleh dari makanan dan hasil pemecahan protein dalam usus. Kemungkinan degenerasi yang tinggi yang

ditemukan pada kelompok K4 akibat kelebihan konsumsi glutamat dan nekrosis yang tinggi pada kelompok K2 sebab kurangnya konsumsi glutamat, sedang pada kelompok K3 menunjukkan nilai statistik terkecil neuron yang mengalami degenerasi dan nekrosis karena konsumsi glutamat paling optimal untuk tubuh berasal dari kurma dosis 5 butir.

Pada kelompok K3 dengan dosis 5 buah kurma dapat dilihat serabut saraf yang lebih teratur dan penjurusan dendrit sangat jelas dibanding dengan kelompok K1, K2, dan K4 (Gambar 5.1 dan Gambar 5.3). Hal ini menunjukkan efek Neuroprotektif kurma yang menyebabkan peningkatan daya hidup neuron (Pace *et al.*, 2003). Adanya ketidakteraturan atau tidak terlihatnya serabut saraf kemungkinan besar disebabkan adanya fibrolisis jaringan saraf (Ressang 1983). Selain itu diketahui bahwa kelompok K3 paling baik menunjukkan sifat neuroprotektif dengan ditunjukkan lebih rendah mengalami kerusakan degeneratif dan tidak mengalami nekrosis dibanding kontrol (Lampiran 2) sebesar $1,50 \pm 1,22$. Hal ini bisa disebabkan karena kurma merupakan salah satu makanan yang mengandung banyak antioksidan sebesar $80400 \mu\text{mol} / 100 \text{ g}$, seperti karotenoid dan fenolat dengan jumlah $3942 \text{ mg} / 100 \text{ g}$ (Bilgari *et al.*, 2008).

Makanan yang mengandung antioksidan telah mendapat perhatian khusus karena fungsinya dalam modulasi stres oksidatif yang terkait dengan pemeliharaan integritas struktural dan fungsional saraf (Chan *et al.*, 2006). Studi lain menunjukkan bahwa konsentrasi polifenol yang diteliti pada ekstrak kurma Ajwa sebesar ($455.88 \text{ mg}/100 \text{ g}$) lebih tinggi dibandingkan

konsentrasinya pada kurma lain seperti pada sukari (377.66 mg/100 g) khalas (238.54 mg/100 g) (Saleh *at al*, 2011). Polifenol dalam kurma adalah antioksidan kuat yang mampu menurunkan kerusakan membran sel, protein dan asam nukleat (Yang and Landau, 2000). Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat spesies oksigen reaktif/ spesies nitrogen reaktif (ROS/RNS) dan juga radikal bebas sehingga antioksidan dapat mencegah penyakit-penyakit yang dihubungkan dengan radikal bebas seperti karsinogenesis, kardiovaskuler dan penuaan (Halliwell and Gutteridge, 2000). Antioksidan merupakan agen protektif yang menonaktifkan spesies oksigen reaktif (ROS) sehingga secara signifikan dapat mencegah kerusakan oksidatif. Antioksidan secara alami berada dalam sel manusia (endogen), diantaranya adalah superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathion peroksidase (GPx) (Stiphanuk, 2000). Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi antioksidan fenolik alami yang terdapat dalam buah, sayur mayur, dan tanaman serta produk-produknya mempunyai manfaat besar terhadap kesehatan yakni dapat mengurangi resiko terjadinya penyakit jantung koroner (Ghiselli et al., 1998). Hal ini disebabkan karena adanya kandungan beberapa vitamin (A,C,E dan folat), serat, dan kandungan kimia lain seperti polifenol yang mampu menangkap radikal bebas (Gill et al., 2002). Senyawa-senyawa polifenol seperti flavonoid dan galat mampu menghambat reaksi oksidasi melalui mekanisme penangkapan radikal (*radical scavenging*) dengan cara menyumbangkan satu elektron pada

elektron yang tidak berpasangan dalam radikal bebas sehingga banyaknya radikal bebas menjadi berkurang (Pokorny et al., 2001). Secara *in vitro*, flavonoid merupakan inhibitor yang kuat terhadap peroksidasi lipid, sebagai penangkap spesies oksigen atau nitrogen yang reaktif, dan juga mampu menghambat aktivitas enzim lipooksigenase dan siklooksigenase (Halliwell and Gutteridge, 2000).

Selain antioksidan tersebut, sumber-sumber antioksidan eksogen yang berasal dari makanan sehari-hari juga diperlukan untuk meminimalkan stres oksidatif, seperti vitamin-vitamin (vitamin C, vitamin E, β -karoten), dan senyawa fitokimia (karotenoid, isoflavon, saponin, polifenol) (Rock, 1996 ; Steinmetz, 1996). Kira-kira ada sekitar 6 vitamin yang terdapat dalam buah kurma yaitu vitamin C, vitamin A, vitamin B (1) thiamine, B (2) riboflavin, dan asam nikotin (niacin) (Ragap, 2013). Vitamin C merupakan vitamin larut dalam air, secara tunggal dapat menghambat proses oksidasi LDL (Jialial, 1992). Vitamin C bekerja bersama-sama dengan vitamin E dalam menghambat reaksi oksidasi. Vitamin C mengikat vitamin E radikal yang terbentuk pada proses pemutusan reaksi radikal bebas oleh vitamin E, menjadi vitamin E bebas yang berfungsi kembali sebagai antioksidan. Wibowo (2007) melakukan penelitian terhadap mencit yang diberikan Vitamin E dengan tidak diberikan Vitamin E menunjukkan Vitamin E pada injeksi Streptozotosin dapat mempengaruhi jumlah neuron yang mengalami nekrosis dan degenerasi, pada kelompok yang diberikan Vitamin E 80 IU/ekor selama 19 hari, jumlah neuron yang mengalami nekrosa berkisar

27,33±2,08 sedang kelompok yang tidak diberi vitamin E neuron yang mengalami nekrosa berkisar 71,33±3,06.

Kurma juga mengandung asam lemak yang berperan vital dalam proses tumbuh kembang sel-sel neuron otak dan membantu pembentukan selaput myelin neuron otak (Diana, 2013). Adanya selubung myelin yang menyelubungi akson memungkinkan terjadinya konduksi yang melompat. Menyebabkan sinyal-sinyal yang dihantarkan melompat dari satu nodus ranvier ke nodus ranvier berikutnya. Ini berkaitan dengan potensial aksi dalam sel, arus pendepolarisasi selama potensial aksi pada salah satu nodus menyebar disepanjang interior akson yang terselubung ke nodus berikutnya tempat arus tersebut akan menginisiasi dirinya sendiri. Dengan demikian potensial aksi melompat bukan hanya sekadar merambat disepanjang akson. Oleh sebab itu semakin banyak akson yang termielinasi semakin cepat proses penghantaran impuls saraf (Campbell and Reece, 2008 ; Barkovich, 2000).

Percepatan penghantaran impuls saraf menjadi penting karena semakin cepat sinyal dihantarkan dari satu sel neuron ke sel neuron yang lain semakin cepat juga sinyal diterjemahkan sehingga cepat juga diterima saraf efferen (neuron motorik) untuk keluaran motorik akibat masukan sensorik yang diterima dendrit neuron sensorik (Campbell and Reece, 2008). Hal itu juga didukung dari penelitian (Islamiyah *et al.*, 2012) terhadap mencit yang diberikan susu kambing PE (yang mengandung nutrisi berupa protein, lemak, karbohidrat, kalori, kalsium, fosfor, magnesium, besi, natrium,

kalium, Vitamin A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, niacin) dosis 0,25 ml/ekor, 0,5 ml/ekor, 0,75 ml/ekor secara oral hari selama 28 hari terhadap data kecepatan penyelesaian permainan labirin dan perhitungan jumlah neuron menunjukkan ada pengaruh susu kambing PE terhadap kecepatan penyelesaian permainan labirin dan susu kambing PE menunjukkan peningkatan jumlah neuron otak substansi alba sebanyak 88 dengan nilai Sig. (0,048) < 0,05.

Buah kurma juga dikenal sebagai buah dengan kandungan protein tertinggi yaitu 2,3-5,6% dibandingkan dengan buah-buah lain, seperti apel (0,3%), jeruk (0,7%), pisang (1,0%), dan anggur (1,0%), ditemukan terdapat 23 asam amino yang berbeda terkandung didalam protein kurma, yaitu aspartic acid, threonine, serine, glutamic acid, proline, glycine, dan alanine. Asam amino merupakan salah satu jenis neurotransmitter utama, dimana neurotransmitter diketahui sebagai suatu zat kimia yang dapat menghantarkan impuls dari neuron prasinapsis ke pascasinapsis sebab sebagian besar potensial aksi tidak ditransmisikan dari neuron satu ke neuron lain. Dari 23 asam amino tersebut memiliki fungsi masing-masing dalam menghambat atau mengeksitasi potensial aksi. Glutamic acid menjadi neurotransmitter yang paling umum di otak, dan selalu mengeksitasi. Sedang glisin menjadi neurotransmitter pada sebagian besar sinapsis penghambatan, menghasilkan IPSP (Inhibitory Postsynaptic Potential) dengan meningkatkan permeabilitas membran pascasinapsis terhadap Cl⁻ (Gambar 3.4) hal itu menyebabkan keseimbangan dalam arus potensial aksi. Neurotransmitter juga

diketahui dapat dikemas kembali pada vesikel sinaps pada neuron pascasinapsis atau bisa juga ditraspor kedalam glia, untuk dimetabolisme sebagai bahan bakar (ATP). Sehingga membantu dalam metabolisme sel (Campbell and Reece, 2008).

Zat besi (Fe) dan kalsium (Ca) merupakan salah satu komponen mikro yang memiliki peranan penting dalam melancarkan aliran listrik dalam otak dan proses tumbuh kembang dan kecerdasan (Sari *et al.*, 2015; Fitri, 2012). Zat besi (Fe) berperan besar dalam peningkatan kadar hemoglobin (Saputro, 2006). Apabila jumlah hemoglobin dalam darah meningkat, maka kapasitas pengikatan oksigen oleh darah juga meningkat (Guyton and Hall, 1997). Dengan meningkatnya oksigen, respirasi tingkat sel juga meningkat dan menghasilkan lebih banyak ATP (adenosine triphosphate) dari pemecahan bahan makanan (Albert *et al.*, 2002). Akibatnya metabolisme sel otak juga meningkat. ATP disini berfungsi sebagai energi yang digunakan dalam proses biosintesis neurotransmitter, penghantaran impuls, dan transpor aktif pada sel-sel otak. Dengan meningkatnya ATP maka pembentukan neurotransmitter meningkat, AMP siklik meningkat, penutupan kanal K^+ , potensial aksi semakin lama sehingga sel otak berfungsi dengan baik dalam proses belajar (Ganong, 2002).

Kurma mengandung banyak komponen Kalsium (Ca) sebesar 187gr/100gr, Ca berfungsi untuk merangsang sel-sel saraf untuk lebih mudah menerima dan mengantar rangsangan, ini berkaitan dengan

- Chan, Yin-Ching., Hosada, Kazuaki., Tsai, Chin-Ju., Yamamoto, Shigeru., Wang, Min-Fu. 2006. Favorable Effects of Tea on Reducing The Cognitive Deficits and Brain Morphological Changes in Senescence- Accelerated Mice. *Journal of Nutrience Science Vitaminol.*
- Dellman, H.D., and Brown, E.M. 1989. *Buku Teks Histologi Veteriner*. Edisi ke-3. Jakarta. Universitas Indonesia Press.
- Departemen Kesehatan RI. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2010*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2010.
- Diana, F. M. 2013. Omega 3 dan Kecerdasan Anak. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 7(2):82-88.
- Dito., Ikrar, Taruna. 2014. The Neuroscience of Glutamate. *Jurnal Farmasi dan kedokteran*. No 120 diakses pada 6 Juni 2018 melalui <https://www.researchgate.net/publication/261170791>
- Dyce, R.D. 2002. *Textbook of Veterinary Anatomy*. Edisi ke 3. Philadelphia : Saunders.
- Elberry A.A, Mufti, S.T., Al-Maghrabi, J.A., Abdel-Sattar, E.A., Ashour, O.M., S.A., Ghareib and Hisham A Mosli. 2011. Anti-inflammatory and Antiproliferative Activities of Date Palm Pollen (*Phoenix dactylifera*) on Experimentally-Induced Atypical Prostatic Hyperplasia in Rats. *Journal of Inflammation*. 8:40.1-13.
- El-Far, Ali Hafez., Hazem Mohammed Shaheen, Mohamed M. Abdel-Daim, Soad K. Al Jaouni and Shaker A. Mousa. 2016. Date Palm (*Phoenix dactylifera*): Protection and Remedy Food. *Journal of Nutraceuticals and Food Science*. Vol.1 No.2:9.
- Eroschenko, Victor.P. 2007. *difiore's Atlas of Histology with Functional Correlations 17th Edition*. Philadelphia. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams and Wilkins.
- Federer, W. T. 1955. *Experimental Designs- Theory and Application*. New York : Macmillan.
- Fitri, D. 2012. Konsumsi Daging Sapi Tingkatkan Kecerdasan Anak. *Pangan*. (Online) (<http://journal.ift.or.id/files/Kolom112012.pdf>), diakses tanggal 4 Juni 2017.
- Fitriyana, N.I. 2013. Potensi Bioaktifitas Pangan Fungsional dari Edamame (*Glycine max L.*) dan Kurma (*Phoenix dactylifera L.*) untuk Peningkatan

- Jialial I, Grundy M. Influence antioxidant vitamin on LDL oxidation, In : Beyond Deficiency New Views On The Function And Health Effect Of Vitamin. New York: Annals of the New York Academy of Science; 1992.p.237-45.
- Khanavi M., Saghari Z., Mohammadirad A., Khademi R., Hadjiakhoondi A., Abdullahi M. 2009. Comparison of Antioxidant Activity and Total Phenols of Some Date Varieties. DARU. Vol 17 (2). 104-108.
- Krueger, R.R. The date palm (*Phoenix dactylifera L.*) : overview of biology, uses and cultivation. Hortscience. 2007 : 42(5).
- Laura, S. 2012. *Pengaruh Gizi terhadap Kecerdasan.* (Online), (<http://sherlylaura.wordpress.com/2012/04/04/pengaruh-gizi-terhadap-kecerdasan/>), diakses 16 November 2014.
- Mansur, A.R., Mardianti, Y., Tuasikal, M.A., Baits, A.N., Hakim, M.S., Kartika., Bahren, R., Hafid., Febriano, M.R. 2013. *Majalah Kesehatan Muslim : Antara Tawakal dan Pengobatan.* Yogyakarta. Pustaka Muslim.
- Mardiati R. 1996. *Buku Kuliah Sistem Otak Manusia.* Edisi ke 1. Jakarta. CV Agung Setyo.
- Mescher, A.L. 2009. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas.* 12th ed. United States of America: The McGraw-Hill Professional.
- Moehji, S. 1992. *Ilmu Gizi.* Cet. 2. Jakarta: Bharata Karya Aksara, pp: 56-90, 128.
- National Acedemy of Science. 1973. *The Relationship of Nutrition To Brain Development and Behavior.* A position patper of the Food and Nutrition Board. Washington D.C.
- National Institute of Health. 2011. *Brain and Pituitary Revised Guides for Organ Sampling and Trimming in Rats and Mice.* Amerika. National Institute of Environmental Health Sciences (NIH) and National Toxicology Program.
- Pace A et al. 1993. Neuroprotective Effect of Vitamin E supplementation in Patients Treated with Cisplatin Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncologi.* Vol 5. No. 5: 927-931
- Parvin, Sultana., Easmin, Dilruba., Afzal, Sheikh., Mrityunjoy, Biswas., Subed, Chandra Dev Sharma., Md, Golam Sarowar Jahan., Md, Amirul Islam., Narayan, Roy., Mohammad, Shariar Shovon. 2015. *Nutritional Analysis of Date Fruits (Phoenix dactylifera L.) in Perspective of Bangladesh.* American Journa of Life Science. 3(4): 274-275.

- Perveen, K., Najat A. Bokhari and Dina A. W. Soliman. 2012. Antibacterial Activity of *Phoenix dactylifera* L. Leaf and Pit Extracts Against Selected Gram Negative and Gram Positive Pathogenic Bacteria. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol 6(2). 296-300.
- Pokorni, J., Yanishlieva, N., and Gordon, M., 2001, *Antioxidant in Food; Practical Applications*, CRC Press, New York.
- Putra, P. Jovan., 2010. *Rahasia di Balik Hipnosis Ericksonian dan Metode Pengembangan Pikiran Lainnya*. Jakarta. Elex Media Komputindo.
- Ragab, Ahmed. R., Mohamed, A. Elkablawy. Basem, Y. Sheik. Hany, N. Baraka. 2013. Antioxidant and Tissue-Protective Studies on Ajwa Extract: Dates from Al Madinah Al-Monwarah, Saudia Arabia. *Journal Environment Anal Toxicol* (3):1.
- Rahmani, Arshad H, Salah M Aly, Habeeb Ali, Ali Y Babiker, Sauda Srikar, Amjad A Khan. 2014. 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*. 7(3):483-49.
- Ressang AA. 1983. *Patologi Khusus Veteriner*. Edisi ke-2 Bogor : Institute Pertanian Bogor Press.
- Robertson, Sally. 2014 melalui <https://www.news-medical.net/health/Myelin-Function.aspx> diakses pada 10 Juni 2018.
- Rock CL, Jacob RA, Bowen PA. Update on biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E and carotenoids. *J. Am Diet Assoc* 1996:693-702.
- Saleh EA, Tawfik MS and Abu-Tarboush HM. Phenolic contents and antioxidant activity of various date palm (*Phoenix dactylifera* L.) Fruits from Saudi Arabia. *Food Nutr Sci* 2011; 2: 1134-1141.
- Saputro, A. 2006. *Pengaruh Perasan Daun Tapak Liman (Elephantopus Scaber L.) terhadap Kecerdasan Mencit (Mus musculus) Galur Balb-C Jantan*. Skripsi Tidak Diterbitkan. Malang: Universitas Negeri Malang.
- Sari, E.T.P., Susilowati., and Rahayu, S.E. 2013. Pengaruh Sari Buah Merah (*Pandanus conoides* Lam.) Terhadap Kecerdasan Mencit (*Mus musculus*) Galur Balb C Jantan. *Jurnal Ilmu Hayati Universitas Negeri Malang*. Vol 1. No.1.

- Setiawan, Arum., Mammed, Sagi., Widya, Asmara., Istriyati. 2013. Pertumbuhan dan Perkembangan Otak Fetus Mencit Setelah Induksi Ochratoxin A Selama Periode Organogenesis. *Jurnal Biologi Papua* : 5(1); 15-20.
- Sherwood, L. 2007. *Human physiology: From cells to systems*. Belmont, CA: Thomson.
- Sahih al-Bukhari 2209. The Hadith of the Prophet Muhammad SAW. Vol. 3. Book 34. Hadith 411. Melalui <http://sunnah.com> diakses pada 9 Juli 2018
- Shihab, Muhammad Quraisy. 2017. *Tafsir Al-Mishbah Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta. Lentera Hati.
- Soewolo., Basoeki, Soedjono. & Yudani, Titi. 2005. *Fisiologi Manusia*. Malang: Penerbit Universitas Negeri Malang. UM PRESS.
- Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamin C, E and carotenoid. *Diabetes* 1997;46 (suppl.2): S14-8.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer interventions: a review. *J. Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
- Stiphanuk MH. *Biochemical and physiological aspects of human nutrition*. New York: 2000: p.904-5.
- Sukarni. Maftuch. Happy Nursyam. 2012. Kajian Penggunaan Ciprofloxacin terhadap Histologi Insang dan Hati Ikan Botia (*Botia macracanthus, Bleeker*) yang Diinfeksi Bakteri *Aeromonas hydrophila*. *J.Exp. Life Sci.* Vol. 2 No. 1. Hal 6-11.
- Theiler, Karl. 1989. *The House Mouse : Atlas of embryonic development*. New York. Springer Verlag.
- Trautmann, A and Fiebiger J. 1957. *Fundamental of Histology of Domestic Animals*. Edisi ke 2. New york : Compstock Publishing Associates.
- Trilling JS, Jaber R. Selections from current literature: the role of free radicals and antioxidants in disease. *Fam Pract* 1996;13(3):322-6.
- Unicef. 1998. *The State of The World's Children 1998*. New York. Oxford University Press.
- Utami P. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Dabetes Militus*. Jakarta : Agromedia Pustaka.

- Vayalil, P. K. 2002. Antioxidant and mutagenic properties of aqueous extract of date fruit (*Phoenix dactylifera* L. *Arecaceae*). *Journal of Agricultural Food Chemistry*. 50(6):10–17.
- Welker, Wally. 2005. House Mouse (*Mus musculus*) #59-387. Melalui <http://neurosciencelibrary.org/Specimens/rodentia/mouse/index.html>. Diakses pada 01 Oktober 2017.
- WHO. 2017. Health Topics : nutrition (online) <https://www.who.int/topics/nutrition/en/> diakses pada 15 Juli 2018
- Wibowo, Bayu Aji. 2007. Kajian Histomorfologi Otak Tikus Putih pada Kondisi Hiperglikemia dan Pemberian Vitamin E. Skripsi Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor.
- Williams, Robert. W. 2000. Mapping Genes that Modulate Mouse Brain Development: A Quantitative Genetic Approach. Center for Neuroscience and Department of Anatomy and Neurobiology, University of Tennessee, 855 Monroe Avenue, Memphis, Tennessee 38163 USA. Springer Verlag Berlin.
- Yang F, Oz. H.S, Berve S, de-Villiers W.J., McClain C.J, Varilek G.W. The green tea polyphenol (-) epigallocategallate block nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I κ B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Molecular Pharmacol*. 2002. 60 : 528-533