

*The Effect of Date Palm Pollen (*Phoenix dactylifera*) on Histology Liver of Albino Rats (*Rattus norvegicus*) Exposed to Air Fresheners*

Pengaruh Pemberian Serbuk Kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap Histologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Dipapar Pewangi Ruangan

Yuningtyaswari¹, Mega Silviana Dewi²

¹Bagian Histologi FKIK UMY, ²Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMY

Abstract

Air freshener contains formaldehyde that has toxic effects on the liver. Damage can be reduced by antioxidants. Date palm pollen contains flavonoids and phytochemicals that are known to have hepatoprotective effects. This research is aimed to assess the effect of date palm pollen on the liver histology due to exposure of air freshener.

A quasi experimental study with post-test only control group design. The subject is 32 male rats (*Rattus norvegicus*) divided into 8 groups, the control group (K0); exposed to room air freshener 4 hours/day (P); given date palm pollen with a dose of 120 mg/kg BW, 240 mg/kg BW, and 360 mg/kg BW (K1, K2, K3); and exposed to air freshener 4 hours/day and given date palm pollen with a dose of 120 mg/kg BW, 240 mg/kg BW, and 360 mg/kg BW (PK1, PK2, PK3). Treatment was given for 30 days, then rats were dissected to collect liver organs. Liver histological damage assessed by Manja Roenigk's scoring. Data analysis used statistical tests *One Way ANOVA* and *post hoc Duncan*.

Exposure to date palm pollen has positive effect on reducing liver histology damage score in K2, K3, PK1, PK2, and PK3 groups, indicated by absence of significant differences with K0 group. Group K1 had score approach P group that significantly different from K0 group. Administration of date palm pollen (*Phoenix dactylifera*) had a positive effect on reducing liver histology damage of white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to air freshener was assessed based on Manja Roenigk's liver histological damage score.

Keywords : air freshener, *Phoenix dactylifera*, liver histology.

Abstrak

Pewangi ruangan mengandung formaldehida yang memiliki efek toksik pada hepar. Kerusakan dapat dikurangi dengan antioksidan. Serbuk kurma mengandung berbagai flavonoid dan fitokimia yang diketahui memiliki efek hepatoprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh penggunaan serbuk kurma terhadap histologi hepar akibat paparan pewangi ruangan.

Penelitian kuasi eksperimental dengan *post-test only control group design*. Subjek penelitian adalah 32 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 8 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K0); dipapar pewangi ruangan 4 jam/hari (P); diberi serbuk kurma dengan dosis 120 mg/KgBB, 240 mg/KgBB, dan 360 mg/KgBB (K1, K2, K3); serta dipapar pewangi ruangan 4 jam/hari dan diberi serbuk kurma dengan dosis 120 mg/KgBB, 240 mg/KgBB, dan 360 mg/KgBB (PK1, PK2, PK3). Perlakuan diberikan selama 30 hari kemudian tikus dibedah untuk diambil organ heparnya. Kerusakan histologi hepar dinilai dengan skoring Manja Roenigk. Analisis data menggunakan uji statistik dengan *One Way ANOVA* dan *post hoc Duncan*.

Paparan serbuk kurma berpengaruh positif menurunkan skor kerusakan histologi hepar pada kelompok K2, K3, PK1, PK2, dan PK3, ditunjukkan dengan tidak adanya perbedaan signifikan dengan kelompok K0. Kelompok K1 memiliki skor kerusakan histologi hepar mendekati kelompok P yang berbeda signifikan dengan kelompok K0. Pemberian serbuk kurma (*Phoenix dactylifera*) berpengaruh positif mengurangi kerusakan histologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar pewangi ruangan, dinilai berdasarkan skor kerusakan histologi hepar Manja Roenigk.

Kata kunci : pewangi ruangan, *Phoenix dactylifera*, histologi hepar.

Pendahuluan

Udara yang tercemar oleh polutan, atau yang biasa disebut polusi udara, dapat memberikan dampak negatif bagi kesehatan. Polusi udara dalam ruangan menarik perhatian para ilmuwan karena

orang-orang menghabiskan lebih dari 80%

waktu mereka di dalam ruangan. Salah satu sumber polusi udara dalam ruangan adalah pewangi ruangan. Namun, penggunaan pewangi ruangan yang berlebihan dapat berbahaya untuk

kesehatan karena pewangi ruangan mengandung zat toksik yang meliputi benzena, toluena, terpena, benzil alkohol, formaldehida, xilena, dan phthalate¹. Formladehida dalam pewangi ruangan bersifat sangat reaktif dan dapat mengganggu proses fosforilasi oksidatif sehingga memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan radikal bebas yang mendorong terjadinya nekrosis pada sel hepar².

Kerusakan tersebut dapat dikurangi dengan antioksidan. Serbuk kurma mengandung berbagai fitokimia yaitu asam fenolik, quercetin, rutin, vitamin C, dan vitamin E yang diketahui memiliki efek hepatoprotektif sehingga berpotensi mengurangi kerusakan hepar³.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi serbuk kurma (*Phoenix dactylifera*) dalam memperbaiki kerusakan histologi hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar akibat paparan pewangi ruangan.

Bahan dan Cara

Peneliti menggunakan desain penelitian eksperimental murni dengan *post test only control group design*. Penelitian dilakukan pada 32 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar berusia 1 bulan dengan berat badan 100 - 150 gram. Hewan coba dibagi secara acak (*Simple Random Sampling*) ke dalam 8 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol (K0); dipapar pewangi ruangan 4 jam/hari (P); diberi serbuk kurma dengan dosis 120 mg/KgBB, 240 mg/KgBB, dan 360 mg/KgBB (K1, K2, K3); serta dipapar pewangi ruangan 4 jam/hari dan diberi serbuk kurma dengan dosis 120 mg/KgBB, 240 mg/KgBB, dan 360 mg/KgBB (PK1, PK2, PK3).

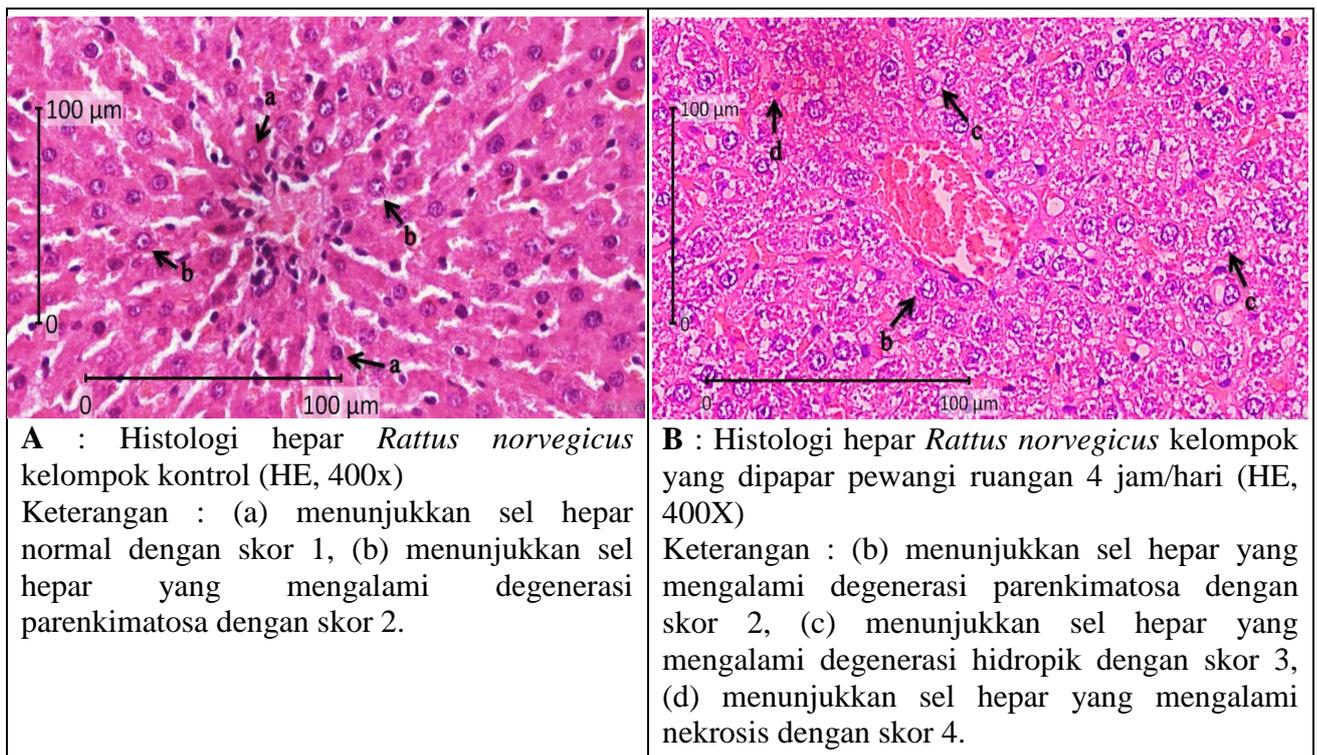
Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari sebelum diberikan perlakuan. Semua kelompok diberi pelakuan selama 30 hari kemudian dilakukan pembiusan dan pembedahan hewan coba untuk diambil organ heparnya. Organ hepar difiksasi dalam larutan formalin *buffer* 10%,

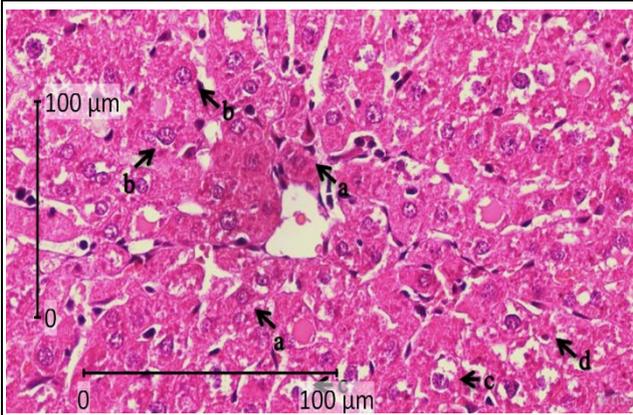
kemudian dibuat preparat histologi dengan teknik parafin blok menggunakan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (HE). Preparat diamati pada 100 sel hepar di sekitar vena centralis dengan perbesaran 40 x 10 kali pada 5 lapang pandang. Kerusakan sel hepar yang terjadi diberi skor berdasarkan skoring histopatologi Manja Roenigk lalu dihitung jumlah skor

kerusakannya. Data yang didapatkan dianalisis sebaran datanya dengan *Shapiro-Wilk* dilanjutkan uji statistik parametrik *One Way ANOVA* dan *post hoc Duncan*.

Hasil Penelitian

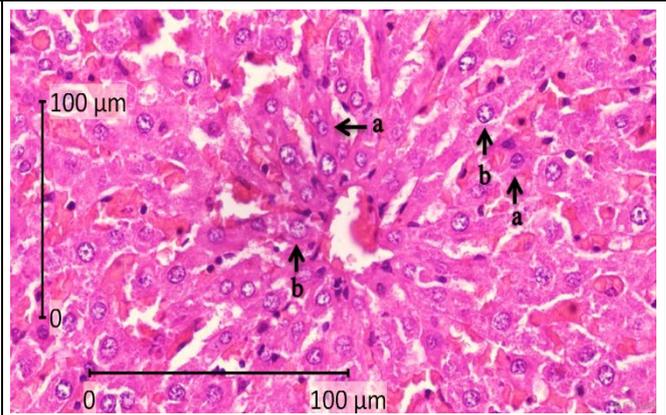
Hasil pengamatan preparat menggunakan mikroskop yang mewakili masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar berikut.





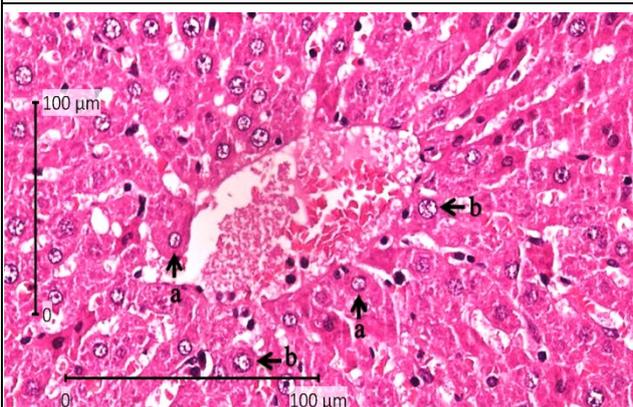
C : Histologi hepar *Rattus norvegicus* kelompok yang diberi serbuk kurma 120 mg/KgBB (HE, 400X)

Keterangan : (a) menunjukkan sel hepar normal dengan skor 1, (b) menunjukkan sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatosa dengan skor 2, (c) menunjukkan sel hepar yang mengalami degenerasi hidropik dengan skor 3, (d) menunjukkan sel hepar yang mengalami nekrosis dengan skor 4.



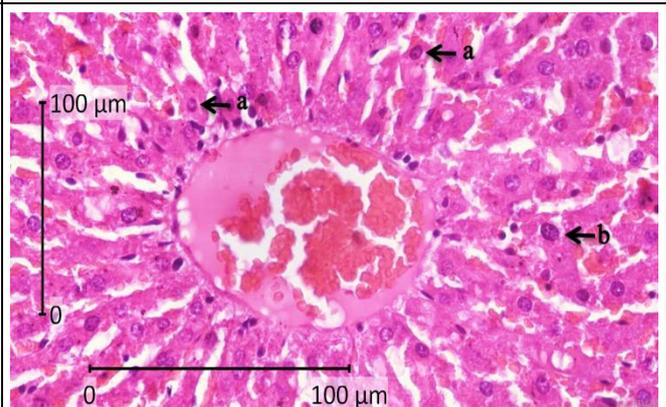
D : Histologi hepar *Rattus norvegicus* kelompok yang diberi serbuk kurma 240 mg/KgBB (HE, 400X)

Keterangan : (a) menunjukkan sel hepar normal dengan skor 1, (b) menunjukkan sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatosa dengan skor 2.



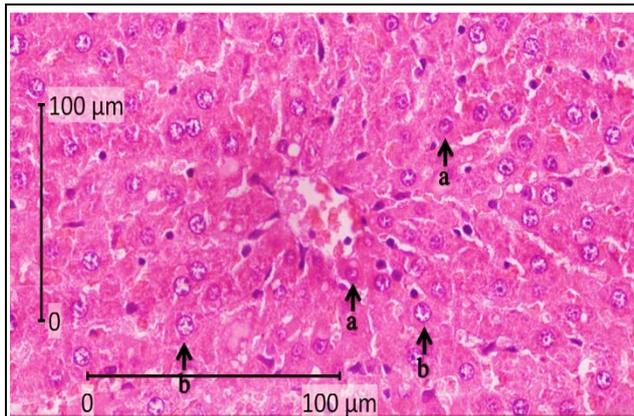
E : Histologi hepar *Rattus norvegicus* kelompok yang diberi serbuk kurma 360 mg/KgBB (HE, 400X)

Keterangan : (a) menunjukkan sel hepar normal dengan skor 1, (b) menunjukkan sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatosa dengan skor 2.



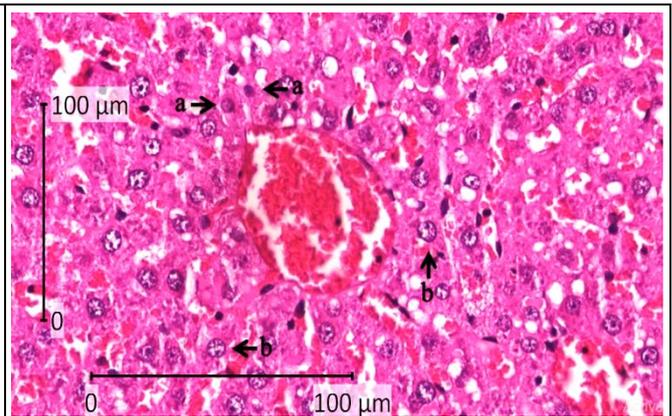
F : Histologi hepar *Rattus norvegicus* kelompok yang diberi pewangi ruangan 4 jam/hari dan serbuk kurma 120 mg/KgBB (HE, 400X)

Keterangan : (a) menunjukkan sel hepar normal dengan skor 1, (b) menunjukkan sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatosa dengan skor 2.



G : Histologi hepar *Rattus norvegicus* kelompok yang diberi pewangi ruangan 4 jam/hari dan serbuk kurma 240 mg/KgBB (HE, 400X)

Keterangan : (a) menunjukkan sel hepar normal dengan skor 1, (b) menunjukkan sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatososa dengan skor 2.



H : Histologi hepar *Rattus norvegicus* kelompok yang diberi pewangi ruangan 4 jam/hari dan serbuk kurma 360 mg/KgBB (HE, 400X)

Keterangan : (a) menunjukkan sel hepar normal dengan skor 1, (b) menunjukkan sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatososa dengan skor 2.

Pengamatan pada 5 lapang pandang di sekitar vena centralis didapatkan data mean (x) yang diuji sebaran datanya menggunakan metode *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel 40 ($N=40$, $N<50$). Hasil uji sebaran data pada kelompok kontrol (K0) $p=0,095$ ($p>0,05$), kelompok pewangi ruangan (P) $p=0,595$ ($p>0,05$), kelompok serbuk kurma 120 mg/kg (K1) $p=0,564$ ($p>0,05$), kelompok serbuk kurma 240 mg/kg (K2) $p=0,484$ ($p>0,05$), kelompok serbuk kurma 360 mg/kg (K3) $p=0,402$ ($p>0,05$), kelompok pewangi ruangan dan serbuk kurma 120 mg/kg (PK1) $p=0,318$ ($p>0,05$), kelompok pewangi ruangan dan

serbuk kurma 240 mg/kg (PK2) $p=0,406$ ($p>0,05$), sementara kelompok pewangi ruangan dan serbuk kurma 360 mg/kg (PK3) $p=0,088$ ($p>0,05$). Hasil nilai signifikansi (p) tersebut menunjukkan bahwa sebaran data normal.

Pengolahan data dilanjutkan dengan uji statistik parametrik menggunakan uji *One Way ANOVA* yang menunjukkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), berarti didapatkan hasil yang signifikan atau terdapat perbedaan nilai yang bermakna di antara delapan kelompok yang dibandingkan. Ada atau tidaknya perbedaan gambaran histologi hepar pada

setiap kelompok dilakukan dengan menggunakan uji *post hoc* Duncan. Rata-rata skor kerusakan histologi hepar tertinggi dimiliki oleh kelompok pewangi ruangan (P), sedangkan terendah dimiliki oleh kelompok pewangi ruangan dan serbuk kurma 120 mg/KgBB (PK1).

Perbedaan signifikan didapatkan antara kelompok kontrol (K0) dengan kelompok pewangi ruangan (P) dan serbuk kurma 120 mg/KgBB (K1), namun tidak terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok lainnya. Rata-rata skor kerusakan histologi hepar dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 1. Rata-rata skor kerusakan histologi hepar ($\bar{x} \pm SD$) *Rattus norvegicus* pada kelompok penelitian setelah dipapar pewangi ruangan 4 jam/hari dan diberi serbuk kurma dengan dosis tertentu selama 30 hari

Kelompok	Nilai skor kerusakan histologi hepar ($\bar{x} \pm SD$)
Kontrol (K0)	215,5000 \pm 13,37909 ^a
Pewangi ruangan (P)	294,5000 \pm 28,54820 ^b
Serbuk kurma 120 mg/KgBB (K1)	283,0000 \pm 16,45195 ^b
Serbuk kurma 240 mg/KgBB (K2)	211,0000 \pm 15,03330 ^a
Serbuk kurma 360 mg/KgBB (K3)	219,7500 \pm 23,37199 ^a
Pewangi ruangan dan serbuk kurma 120 mg/KgBB (PK1)	207,0000 \pm 29,08608 ^a
Pewangi ruangan dan serbuk kurma 240 mg/KgBB (PK2)	232,2500 \pm 1,25831 ^a
Pewangi ruangan dan serbuk kurma 360 mg/KgBB (PK3)	230,0000 \pm 16,26858 ^a

Keterangan : ^{a,b} huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan dan huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada uji statistik Kruskal Wallis dengan tingkat signifikansi 95%

Diskusi

Hepar merupakan organ metabolik yang dapat disebut pabrik biokimia utama tubuh. Organ ini memiliki berbagai fungsi, salah satunya adalah mendetoksifikasi zat sisa tubuh, hormon, obat, atau senyawa yang dianggap asing oleh tubuh⁴. Hepar juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan darah. Sel Kupffer atau makrofag yang ditemukan pada hepar bertugas membersihkan darah saat melalui sinus hepar⁵. Hepar merupakan organ pertama yang dicapai oleh zat-zat toksik melalui aliran darah dalam vena porta setelah diabsorpsi oleh epitel usus. Penumpukan zat toksik dalam parenkim hepar dapat menyebabkan kerusakan pada hepatosit dan perubahan histopatologis⁶.

Penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol (K0) ditemukan gambaran sel hepar normal dan kerusakan sel hepar yaitu degenerasi parenkimatososa. Secara teori, kondisi sel hepar pada kelompok (K0) normal. Degenerasi parenkimatososa yang terjadi dapat

dipengaruhi oleh faktor internal seperti daya tahan dan kerentanan tikus yang berbeda-beda atau faktor eksternal seperti kondisi kandang yang kurang ideal, stres pada tikus, pengaruh zat atau penyakit lain⁷. Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi paling ringan, bersifat reversibel, ditandai dengan adanya pembengkakan hepatosit dengan sitoplasma merah akibat penumpukan protein². Skor kerusakan sel hepar pada kelompok (K0) dianggap normal karena dijadikan pembandingan bagi kelompok lain.

Kerusakan yang terjadi pada sel hepar memperlambat atau menghambat proses detoksifikasi sehingga sel hepar yang belum selesai bekerja akan terus terpapar oleh zat toksik. Salah satu zat toksik yang terkandung dalam pewangi ruangan adalah formaldehida. Pengaruh toksik dari formaldehida bersifat sistemik dan memiliki efek organotropik pada jaringan dan organ yang letaknya jauh dari tempat awal masuknya senyawa ini ke dalam tubuh⁸. Paparan formaldehida akan

menimbulkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan radikal bebas yang akan mengaktifkan mekanisme pertahanan sel sehingga memicu stres oksidatif atau *cell injury*⁹.

Skor kerusakan sel hepar pada kelompok pewangi ruangan (P) memberikan skor tertinggi dibanding kelompok lain. Gambaran sel hepar menunjukkan degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Hal tersebut sesuai dengan penelitian⁸, yang menunjukkan kerusakan serupa pada kelompok tikus yang dipapar pewangi ruangan gel atau *spray*. Kerusakan tersebut disebabkan oleh formaldehida dalam pewangi ruangan yang mengganggu proses fosforilasi oksidatif sehingga memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) dan radikal bebas². Paparan formaldehida mempengaruhi hepar dengan merusak mitokondria sehingga metabolisme aerobik sel hepar terganggu¹⁰.

Formaldehida dalam pewangi ruangan dapat masuk ke dalam tubuh melalui ingesti melewati makanan dan dengan cepat diabsorpsi karena bersifat sangat reaktif dan mudah larut dalam air. Makanan yang masuk selanjutnya diabsorpsi oleh usus lalu masuk ke aliran darah vena². Formaldehida yang telah masuk ke hepar dimetabolisme menjadi asam format oleh enzim formaldehid dehidrogenase yang banyak terdapat di sitosol dan mitokondria sel hepar. Asam format dapat menghambat sitokrom oksidase sehingga terjadi penurunan sintesis ATP dan hipoksia histotoksik. Akibatnya oksigenasi jaringan berkurang karena pernafasan aerob terganggu¹¹.

Selain terjadi degenerasi, sel hepar kelompok tikus yang dipapar pewangi ruangan juga menunjukkan vakuolasi sitoplasma. Pengamatan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa formaldehida yang masuk ke aliran darah porta menyebabkan akumulasi sel Kupffer yang teraktivasi, dilatasi sinusoid,

vakuolasi sitoplasma sel hepar, dan kongesti kapiler darah¹². Penelitian lain mengatakan jaringan hepar yang terpapar formaldehida mengalami pelebaran sinusoid yang terisi darah, kehilangan sitoplasma, dan memiliki nukleus hiperkromatik. Vakuolasi yang terjadi kemungkinan besar merupakan mekanisme pertahanan terhadap zat toksik. Zat toksik yang ada terkumpul di dalam vakuola dan dicegah untuk mempengaruhi metabolisme seluler¹³.

Kerusakan yang terjadi akibat stres oksidatif dapat dicegah oleh flavonoid yang biasanya terkandung di dalam tumbuhan dan tidak dapat disintesis oleh tubuh manusia. Serbuk kurma mengandung berbagai fitokimia yang mampu menangkal radikal bebas dari zat toksik yang masuk ke dalam tubuh. Kandungan flavonoid dalam serbuk kurma berfungsi sebagai hepatoprotektan yang menghambat aktivitas aromatase sitokrom P-450¹⁴. Efek hepatoprotektan dari serbuk kurma terlihat pada kelompok serbuk

kurma 240 mg/KgBB dan 360 mg/KgBB (K2 dan K3). Kedua kelompok tersebut memiliki skor kerusakan sel hepar hampir mendekati kontrol yang dianggap normal. Namun pada kelompok serbuk kurma 120 mg/KgBB (K1) ditemukan perbedaan yang bermakna dengan peningkatan skor kerusakan sel hepar hampir mendekati kelompok pewangi ruangan (P). Hal tersebut berbeda dari penelitian yang dilakukan oleh Mehraban *et al.*, di mana dosis 120 mg/KgBB justru lebih berpengaruh positif. Pada penelitian ini, dosis 120 mg/KgBB belum efektif untuk menurunkan skor kerusakan histologi hepar. Perbedaan ini dipengaruhi oleh berat badan tikus kelompok K1 yang cenderung fluktuatif selama pemberian perlakuan pada penelitian ini. Kondisi ini dimungkinkan karena terdapat pengaruh internal dari hewan uji seperti, daya tahan dan kerentanan tikus yang berbeda-beda yang dapat mempengaruhi kerja hepar dalam memetabolisme serbuk kurma⁷.

Sementara itu, terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok pewangiruangan (P) dengan kelompok pewangi ruangan dan serbuk kurma 120 mg/KgBB, 240 mg/KgBB, maupun 360 mg/KgBB (PK1, PK2, PK3). Ketiga kelompok tersebut menunjukkan skor kerusakan sel hepar yang lebih rendah dibanding kelompok P dengan kelompok PK1 memiliki skor terendah diikuti oleh PK3 lalu PK2, namun di antara ketiganya tidak ditemukan perbedaan yang signifikan. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Nady *et al.*, yang menunjukkan perbaikan pada sel hepar mencit yang diberi serbuk kurma yang sebelumnya dipapar asap dupa pewangi ruangan. Penelitian lain juga menunjukkan hal serupa, tikus yang diberi serbuk kurma mengalami kerusakan sel hepar minimal setelah sebelumnya dipapar CCl₄ sebagai faktor stres oksidatif¹⁴.

Hal ini karena serbuk kurma dengan kandungan flavonoid dan fitokimia seperti asam fenolik, quercetin, vitamin C,

dan vitamin E berperan sebagai antioksidan yang menghambat aktivitas aromatase sitokrom P-450 sehingga terjadi regenerasi sel hepar. Kandungan α -tokoferol (vitamin E) mampu mereduksi radikal peroksidase dan menjaga membran sel dari oksidasi. Quercetin memiliki mekanisme antioksidatif dengan meningkatkan absorpsi vitamin C¹⁴. Penelitian sebelumnya telah menyebutkan bahwa komponen antioksidan dan vitamin C mampu mengurangi kerusakan sel hepar akibat paparan substansi kimia pada hewan tertentu. Vitamin C merupakan antioksidan kuat yang mengikat berbagai radikal bebas seperti superoksida, hidroksil, dan hidrogen peroksida¹⁷.

Penelitian ini menunjukkan dosis serbuk kurma paling baik adalah 120 mg/KgBB pada kelompok pewangi ruangan dan serbuk kurma 120 mg/KgBB (PK1) yang memiliki skor kerusakan sel hepar paling kecil, diikuti 360 mg/KgBB pada kelompok pewangi ruangan dan serbuk kurma 360 mg/KgBB (PK3) serta

240 mg/KgBB pada kelompok pewangi ruangan dan serbuk kurma 240 mg/KgBB (PK2). Sedikit berbeda dengan penelitian sebelumnya dengan dosis serbuk kurma yang sama, dosis 120 mg/KgBB dan 240 mg/KgBB memberikan hasil yang lebih baik, dengan parameter jumlah sperma dan hormon reproduksi, dibanding dosis 360 mg/KgBB (Mehraban *et al.*, 2014). Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh kondisi tikus yang berbeda antara kelompok PK2 dan PK3 dan adanya paparan pewangi ruangan sehingga dibutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk mengatasi efek toksik dari kandungan pewangi ruangan.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukannya pemeriksaan pada organ hepar tikus sebelum pengambilan sampel sehingga terdapat kemungkinan terjadinya kerusakan pada organ sebelum dilakukannya penelitian. Hal tersebut dapat dilihat pada kelompok kontrol (K0) yang juga mengalami degenerasi parenkimatosa.

Kesimpulan

Pemberian serbuk kurma (*Phoenix dactylifera*) berpengaruh positif mengurangi kerusakan histologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar pewangi ruangan, dinilai berdasarkan skor kerusakan histologi hepar Manja Roenigk.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh pemberian serbuk kurma dalam bentuk lain, dosis berbeda, frekuensi pemberian dalam sehari, dan jumlah hari pemberian terhadap sel hepar *Rattus norvegicus*.
2. Perlu *second observer* oleh ahli patologi anatomi untuk mengurangi kemungkinan bias dalam pengamatan.
3. Perlu penggunaan ruang uji yang lebih representatif agar hasil pengujian lebih efektif.

Daftar Pustaka

1. Kim, S., Song, S.-H., Bong, C.-K., Cho, M.-H. (2015). Characterization of air freshener emission: the potential health effects. *J. Toxicol. Sci.* 40, 535–550. Diakses pada tanggal 23 Februari 2018 pukul 13.52 WIB.
2. Mahdi, C., Aulaniam. (2010). Efek Paparan Formaldehid (Formalin) dan Suplementasi Yogurt Terhadap Profil dan Karakter Protein Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*). Indo J

- Chem 10, 132–137. Diakses pada tanggal 29 April 2018 pukul 19.30 WIB.
3. Razooq Al-Samarrai, R., Hamad Al-Samarrai, A.-M., Ghali Al-Salihi, F. (2017). Identification of Flavonoids in Iraqi Date Palm Pollen by HPLC. *Orient. J. Chem.* 33, 985–988. <https://doi.org/10.13005/ojc/330252>. Diakses pada tanggal 1 Mei 2018 pukul 22.00 WIB.
 4. Sherwood, L. (2014). *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*, 8th ed. EGC, Jakarta.
 5. Barret, K., Brooks, H., Boitano, S., Barman, S. (2010). *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd ed. McGraw-Hill Companies, USA.
 6. Niendya W, A., Djaelani, M.A., Suprihatin, T. (2011). Rasio Bobot Hepar Tubuh Mencit (*Mus musculus* L.) setelah Pemberian Diazepam, Formalin, dan Minuman Beralkohol. *Buletin Anatomi & Fisiologi* XIX, 16–27.
 7. Desprinita, P. (2010). Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Metanol 50% Per Oral Terhadap Tingkat Kerusakan Sel Hepar pada Tikus Wistar. Karya Tulis Ilmiah. Universitas Diponegoro.
 8. Yuningtyaswari, Dwi, S.A. (2016). The effects of air freshener exposure at an early age on histological white rat (*Rattus norvegicus*) liver cells. p. 020064. <https://doi.org/10.1063/1.4953538>. Diakses pada tanggal 30 April 2018 pukul 16.00 WIB.
 9. Hamadouche, N.A., Slimani, M., Aoues, A. (2012). Beneficial Effect Administration of Vitamin C in Amelioration of Lead Hepatotoxicity. *Not. Sci. Biol.* 4, 7–13.
 10. Kum, S., Sandikci, M., Eren, U., Metin, N. (2010). Effects of Formaldehyde and Xylene Inhalation on Fatty Liver and Kidney in Adult and Developing Rats. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 9, 396–401.
 11. Afrin, M., Amin, T., Karim, R., Islam, M. (2016). Effects of formaldehyde intoxication on liver of Swiss albino mice. *IOSR J. Agric. Vet. Sci.* 09, 76–81. <https://doi.org/DOI: 10.9790/2380-0909027681>. Diakses pada tanggal 11 Mei 2018 pukul 20.30 WIB.
 12. Treesh, S., Eljaafari, H., Darmun, E., Abu-Aisha, A., Alwaer, F., Eltubuly, R., Elghedamsi, M., Aburawi, S. (2014). Histological Study on The Effect of Formaldehyde on Mice Liver and Kidney an Possible Protective Role of Selenium. *J. Cell Tissue Res.* 4, 4201–4209. Diakses pada tanggal 16 Mei 2018 pukul 22.30 WIB.
 13. Nouh, W.G., Selim, A.G. (2013). Toxopathological Studies on the Effects of Formalin and Cooper Sulphate in Tilapia as A Commonly Used Disinfectant in Aquaculture. *Journal of Applied Environmental and Biological Sciences* 3, 7–20.
 14. Araak, J.K., Abdulhussein, M.A. (2012). The Protective Role of Date Palm Pollen (*Phoenix dactylifera* L.) on Liver Function in Adult Male Rats Treated with Carbon Tetrachloride. *Proceeding Elev. Vet. Sci. Conf.* 132–141. Diakses pada tanggal 1 Mei 2018 pukul 21.00 WIB.
 15. Mehraban, F., Jafari, M., Toori, M., Sadeghi, Hossein, Joodi, B., Mostafazade, M., Sadeghi, Heibatollah. (2014). Effects of date palm pollen (*Phoenix dactylifera* L.) and *Astragalus ovinus* on sperm parameters and sex hormones in adult male rats. *Iran J Reprod Med* 12, 705–712. Diakses pada tanggal 22 Mei 2018 pukul 13.30.
 16. Nady, S., El-Morsi, E.M., Abdel-Rahman, M., Ezz, A., Elhabit, O.H. (2014). Study on Biochemical Effect of Date Palm Pollen on Mice Exposed to Incense Smoke. *Medical Journal of Cairo University* 82, 495–504.
 17. Bentayeb, Y., Moumen, S., Boulahbal, S., Chentouh, S. (2014). The Protective Role of the Date Palm Pollen (*Phoenix Dactylifera*) on Liver and Haematological Changes Induced by the Diethyl Phthalate. *World Journal of Environmental Biosciences* 7, 90–94.