

# Efek protektif sari kurma (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap histopatologi paru mencit yang terpapar asap rokok

Hawwin Elina Arizka<sup>1</sup>, Fransiska Maria Christianty<sup>2\*</sup>, Diana Holiday<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate student, Fakultas Farmasi, Universitas Jember

<sup>2</sup>Preclinical and Pharmacology Research Group, Fakultas Farmasi, Universitas Jember

## Info Artikel

### Riwayat Artikel :

Diterima mm dd, yyyy

Direvisi mm dd, yyyy

Terbit mm dd, yyyy

### Keywords:

Sari kurma

Asap rokok

Paru

Antioksidan

## ABSTRACT

*Smoking has become a lifestyle that affects human health and causes many diseases, including respiratory system disorders, cancer, infertility, and cardiovascular diseases. Cigarette smoke contains harmful ingredients that trigger the formation of free radicals that can damage cells. Dates become a source of antioxidants. Some studies showed that dates have high antioxidant activity due to their compounds, such as carotene, flavonoids, and phenolic acids. Date palm fruit juice is widely sold on the market, but date research on fruit juice is still limited. The present study was designed to evaluate the preventive effect of date palm fruit juice in lung histopathology of mice induced by cigarette smoke. Twenty-four mice were exposed to cigarette smoke and then treated with date palm juice in different doses (5, 10, and 20 ml/kg BW) daily for 14 days. On the 15th day, mice were sacrificed, and the lung organ was separated for microscopic observation. The results showed that starting a low dose of date fruit juice treatment can minimise lung damage comparable to vitamin C, based on the histopathological profile and scoring of the lung damage. These findings suggest that date juice has been proven to have a protective effect in preventing and reducing lung damage due to exposure to cigarette smoke through its antioxidant activity.*



*Journal of Agropharmacy* is licensed under [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Email Koresponden Penulis: [fransiska.farmasi@unej.ac.id](mailto:fransiska.farmasi@unej.ac.id)

## 1. PENDAHULUAN

Merokok telah menjadi gaya hidup masyarakat dan setiap tahun jumlah perokok cenderung meningkat. Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan pada tahun 2020, 22,3% dari populasi dunia (36,7% laki-laki dan 7,8% perempuan) menggunakan tembakau. Sebagian besar perokok berasal dari negara berkembang dan golongan sosial ekonomi rendah, salah satunya dari negara Indonesia (WHO, 2013). Hasil *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) tahun 2021 menunjukkan sebesar 33,5% (68,9 juta penduduk dewasa), dengan kisaran 64,7% diantaranya laki-laki dan 2,3% wanita merokok tembakau. Dalam survey ini juga ditunjukkan adanya kenaikan prevalensi perokok elektronik hingga 10 kali lipat, dari 0,3% pada tahun 2011 menjadi 3% pada tahun 2021 (GATS, 2021). Merokok dapat mengganggu kesehatan. Hal ini telah dibuktikan dari penelitian epidemiologi tentang efek merokok. Beberapa diantaranya adalah dapat meningkatkan risiko terkena penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), kanker seperti kanker paru, kanker esofagus, kanker mulut, infertilitas, penyakit kardiovaskuler, serta kematian (West, 2017).

Tingginya jumlah perokok aktif berbanding lurus dengan jumlah perokok pasif (*second-hand smoke*). Pada tahun 2016 diperkirakan seperlima laki-laki dan sepertiga perempuan di dunia menjadi perokok pasif. Tingginya kasus paparan terhadap asap rokok ini umum terjadi di berbagai negara, khususnya di Asia. Sebagai

contoh, di Indonesia dan Pakistan, lebih dari 80% orang terpapar asap rokok di tempat umum, terutama di restoran (Drope dkk., 2018). Paparan asap rokok ini juga memberikan dampak yang membahayakan bagi kesehatan bahkan dapat menyebabkan kematian. Perokok pasif jauh lebih berbahaya dibandingkan perokok aktif karena perokok pasif tidak memiliki filter dalam menyerap seluruh asap rokok yang dikeluarkan perokok aktif (Arfaenia dkk., 2023).

Asap rokok terdiri atas asap utama (*main stream smoke*) yaitu asap tembakau yang dihirup langsung oleh perokok melalui mulut dan asap sampingan (*side stream smoke*) yaitu asap dari ujung rokok yang terbakar dan asap yang disebarkan ke udara bebas oleh perokok. Asap sampingan inilah yang mayoritas akan dihirup orang lain atau yang disebut *second-hand smoke* (Arfaenia dkk., 2023). Baik asap sampingan maupun asap utama mengandung banyak kontaminan, namun emisi asap sampingan dari banyak karsinogen dan racun yang diketahui jauh lebih tinggi dibandingkan emisi asap utama karena suhu pembakaran yang lebih rendah pada rokok yang masih menyala (McGhee dan Hedley, 2017).

Komponen asap rokok seperti nikotin, tar dan karbon monoksida dapat memicu terbentuknya radikal bebas pada berbagai sel tubuh dan dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif (Schramm dkk., 2014). Stress oksidatif juga dapat menyebabkan respon inflamasi. Aktivasi tersebut merangsang neutrofil dan sel-sel inflamasi lainnya bermigrasi ke jaringan paru khususnya pada alveolus sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan permanen dan perubahan patologi yang ireversibel pada paru (Alfahad dkk., 2021). Radikal bebas juga dapat melemahkan aktivitas  $\alpha$ -1 antitripsin melalui interaksinya dengan caspase-3 sehingga terjadi degradasi jaringan paru atau emfisema (Lockett dkk., 2012). Asap rokok juga dapat menginduksi terjadinya nekroptosis melalui jalur molekular tertentu, bersamaan dengan adanya inflamasi yang berlebihan. Berbagai reaksi inilah yang mendasari berkembangnya penyakit kronis pada paru, seperti Penyakit Paru Obstruktif Klinik (Hikichi dkk., 2019).

Pembentukan senyawa radikal bebas yang tidak segera dinetralkan oleh antioksidan dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif. Senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan cara mengikat radikal dan molekul yang sangat reaktif sehingga dapat menghambat kerusakan sel disebut antioksidan (Zulaikha, 2017). Antioksidan beraksi melalui berbagai mekanisme kerja, diantaranya adalah reduksi radikal bebas, membentuk kelat dengan senyawa logam katalitik, dan menangkap oksigen. Secara fisiologis, tubuh dapat menangkal radikal bebas menggunakan antioksidan endogen, namun peningkatan jumlah radikal bebas yang signifikan tetap membutuhkan senyawa antioksidan dari luar (Martemucci dkk., 2022).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antioksidan adalah tanaman kurma (*Phoenix dactylifera* L.). Bagian yang sering digunakan dari tanaman kurma adalah buahnya. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kurma memiliki aktivitas antioksidan, antitumor, antiinflamasi sehingga dapat dijadikan alternatif dalam pengobatan berbagai penyakit (Rahmani dkk., 2014). Hingga saat ini, banyak penelitian yang telah dilakukan untuk menguji aktivitas antioksidan dari ekstrak buah kurma. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sari kurma memiliki aktivitas penghambatan dengan metode DPPH mencapai 80-90% (Elisya dkk., 2017). Sari buah kurma mempunyai kapasitas total antioksidan sebesar 752,9  $\mu\text{g ascorbic acid equivalent antioxidant (AAE)}/\text{g}$  (Hardinsyah dkk., 2013). Kurma juga dapat memperbaiki kerusakan paru mencit dan memperbaiki stress oksidasi akibat induksi benzopiren (Almatroodi dkk., 2022).

Beberapa penelitian di atas menunjukkan bahwa ekstrak buah kurma memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Dewasa ini di pasaran, buah kurma banyak diproduksi dalam bentuk sari buah kurma. Dalam bentuk ini, buah kurma lebih praktis dalam pengonsumsiannya dan setiap orang dapat membuatnya sendiri dengan lebih mudah. Penelitian tentang aktivitas antioksidan dari sari buah kurma sebagai mekanisme proteksi dari radikal bebas yang dapat merusak organ dalam tubuh masih terbatas jika dibandingkan dengan pengujian tentang aktivitas antioksidan dari ekstrak buah kurma. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk menguji aktivitas antioksidan dari sari buah kurma yang dihubungkan pada efek proteksi terhadap organ paru. Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek protektif sari buah kurma pada histopatologi paru mencit jantan setelah mendapat paparan asap rokok.

## 2. METODE

### 2.1. Bahan

Bahan uji berupa produk sari buah kurma yang terdaftar di BPOM dengan merk XXX, rokok kretek non filter dengan kadar nikotin 2,3 mg, vitamin C farmasetis, larutan formalin 10%, hematoxylin-eosin, dan akuades.

### 2.2. Alat

Alat yang digunakan adalah kandang mencit, mikroskop cahaya (Olympus BX53F), timbangan hewan (Ohaus), timbangan analitik (Ohaus), smoking pump, smoking chamber, korek api, seperangkat sonde

(OneMed), alat-alat gelas (Pyrex), seperangkat alat bedah, vial, pot, prosesor jaringan (Tissue Tek), mikrotom, inkubator, cover dan deck glass (Citoplus).

### 2.3. Prosedur pengujian

Dua puluh empat ekor mencit jantan balb-c dibagi dalam 6 kelompok yaitu kelompok normal (KN), kontrol negatif (K(-)), kontrol positif (K(+)), perlakuan dosis I (K1), perlakuan dosis II (K2), dan perlakuan dosis III (K3). Setiap hari, empat ekor mencit dalam tiap kelompok ditempatkan pada smoking chamber dan dipapar asap rokok satu batang/hari melalui smoking pump. Tiga puluh menit setelah pemaparan, K(-) diberikan akuades, K(+) diberikan vitamin C 60 mg/kgBB, K1 diberikan sari buah kurma dosis 5 ml/kgBB, K2 diberikan sari buah kurma dosis 10 ml/kgBB, dan K3 diberikan sari buah kurma dosis 20 ml/kgBB secara per oral. Sedangkan KN dipapar dengan udara luar kemudian diberikan akuades. Pada hari ke-15, mencit dikorbankan dan diambil jaringan parunya untuk pemeriksaan histopatologi. Jaringan paru difiksasi menggunakan larutan formalin 10%. Setiap jaringan paru dibuat satu preparat yang berisi tiga sayatan melintang dan diwarnai dengan pewarnaan hematoxylin-eosin. Preparat diamati dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 100x dan 400x. Tiap sayatan preparat dipilih lima lapang pandang yaitu keempat sudut dan bagian tengah preparat sehingga terdapat 15 lapang pandang yang diamati. Pengamatan gambaran histopatologi paru dianalisis secara deskriptif kualitatif dan dibuat skor derajat kerusakan dengan kriteria normal, kerusakan ringan, kerusakan sedang, dan kerusakan berat (Passmore dkk., 2018). Skor derajat kerusakan yang didapat dari 15 lapang pandang diambil skor terbanyak atau nilai tengahnya. Seluruh prosedur yang terdapat dalam pengujian ini telah mendapat persetujuan dari komisi etik melalui sertifikat laik etik Nomor 351/UN25.8/KEPK/DL/2019.

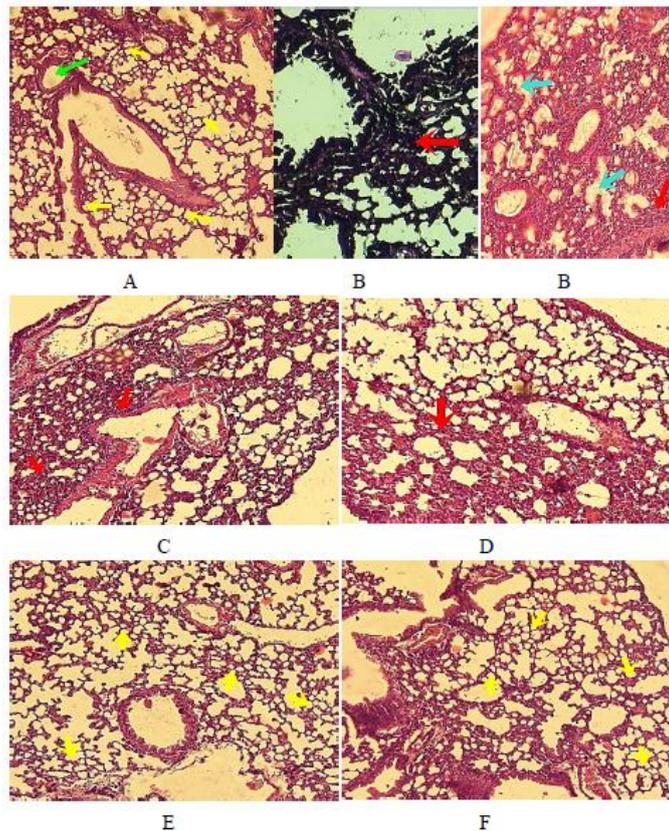
### 2.4. Analisis Data

Hasil pengamatan kerusakan paru disajikan dalam bentuk mikrofoto dan dianalisis secara deskriptif dan data skor kerusakan paru dianalisis dengan Uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan Uji Mann Whitney.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Asap rokok yang dihirup akan masuk ke dalam tubuh melalui sistem pernafasan. Hal ini akan berdampak langsung pada paru-paru, dimana organ tersebut berperan dalam pertukaran udara antara oksigen dan karbon dioksida. Kerusakan pada paru ditandai dengan infiltrasi sel inflamasi, edema paru, dan hipersekresi mukus. Stres oksidatif yang terjadi akibat paparan asap rokok juga akan mengaktifkan jalur inflamasi. Pelepasan mediator inflamasi dapat menyebabkan terjadinya infiltrasi leukosit ke area inflamasi, yang kembali memicu serangkaian produksi ROS. Pelepasan ROS di area inflamasi dapat membantu memerangi patogen asing dan memulihkan jaringan yang terluka, namun di sisi lain peningkatan jumlah yang signifikan justru meningkatkan beban stres oksidatif. Lingkaran setan ini akan terus berlanjut dan berpotensi memperburuk inflamasi hingga target makromolekul yang dapat menyebabkan kerusakan sel (Caliri dkk., 2021). Kerusakan diawali dari dinding alveolus kemudian terjadi kerusakan pada jaringan. Selain itu, respon inflamasi dan status stres oksidatif yang tinggi juga menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus (Xu dkk., 2015).

Berdasarkan pengamatan preparat paru (Gambar 1), paparan asap rokok menyebabkan kerusakan sel (B), dibandingkan dengan kelompok normal tanpa paparan asap rokok (A). Berdasarkan gambar tersebut, terdapat beberapa bagian jaringan paru yang menunjukkan adanya infiltrasi sel inflamasi (→) di sekitar alveolus (→), yang menyebabkan kerusakan pada dinding sel alveolus. Terlihat juga adanya hipersekresi mukus (→) pada beberapa bagian jaringan paru. Selain itu, paparan asap rokok juga menyebabkan jaringan berwarna kehitaman pada sebagian besar lapang pandang yang diamati. Histopatologi paru mencit yang terpapar asap rokok juga menunjukkan warna yang lebih kehitaman. Kondisi ini disebabkan karena rokok mengandung tar. Saat rokok dihirup, resin masuk ke dalam rongga mulut sebagai uap asap rokok yang pekat, setelah dingin menjadi stabil dan membentuk endapan berwarna coklat kehitaman (Jebet dkk., 2018).



Gambar 1. Pewarnaan HE dengan perbesaran 100x. A. Kelompok normal, B. aquadest (kontrol negatif), C. vitamin C 60 mg/kg BB, D. Sari kurma 5 mL/kg BB, E. Sari Kurma 10 mL/kg BB, F. Sari kurma 20 mL/kg BB. Alveolus (→), bronkiolus (→), infiltrasi sel inflamasi (→), hipersekresi mukus (→).

Berdasarkan gambar tersebut, pemberian vitamin C (C) dan sari kurma dengan dosis yang berbeda (D, E, F) selama 14 hari dapat memperbaiki kerusakan jaringan paru yang diinduksi asap rokok. Pada kelompok perlakuan ini, bagian yang mengalami infiltrasi sel inflamasi (→) serta hipersekresi mukus (→) menjadi berkurang atau kerusakannya menjadi lebih ringan dibandingkan kelompok yang hanya diberi aquadest (B).

Hasil skoring derajat kerusakan paru, sebagaimana disajikan pada Tabel 2, menunjukkan bahwa pada seluruh kelompok perlakuan tidak menunjukkan adanya kerusakan yang berarti (skor 0), kecuali pada kelompok kontrol negatif (skor 2). Pada kelompok tersebut tampak adanya kerusakan yang sedang (25-50% kerusakan), baik pada vaskular, alveolar, maupun kejadian infiltrasi sel inflamasi. Hal ini juga didukung hasil analisis statistik dengan Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan seluruh kelompok perlakuan maupun kelompok normal, yang artinya perlakuan dengan sari kurma dapat memperbaiki kerusakan paru sebaik penggunaan vitamin C dan pada kondisi normal.

Tabel 1. Hasil skoring histopatologi paru

No	Kelompok	Skor*	Interpretasi
1	Normal	0 <sup>a</sup>	Normal
2	Aquadest (kontrol negatif)	2 <sup>b</sup>	Kerusakan sedang
3	Vitamin C 60 mg/kg BB	0 <sup>a</sup>	Normal
4	Sari kurma 5 mL/kg BB	0 <sup>a</sup>	Normal
5	Sari kurma 10 mL/kg BB	0 <sup>a</sup>	Normal
6	Sari kurma 20 mL/kg BB	0 <sup>a</sup>	Normal

\*Huruf superskrip yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok uji ( $p > 0,05$ ),  $n = 4$

Dalam penelitian ini, sari kurma mampu memperbaiki kerusakan jaringan pada paru-paru. Kemampuan sari kurma tersebut diduga karena mengandung beberapa senyawa antioksidan antara lain polifenol dan flavonoid (Kadum dkk., 2019). Aktivitas antiradikal golongan fenolik dan flavonoid didasarkan pada sifat redoks gugus hidroksil (Al-Alawi dkk., 2017). Mekanisme antioksidan melibatkan penekanan reaktif pembentukan oksigen melalui penghambatan enzim, khelasi ion logam, dan peningkatan regulasi serta perlindungan pertahanan antioksidan. Dengan aktivitas penangkapan radikal bebas yang kuat, fenolik dan

flavonoid dapat mencegah stres oksidatif hingga mencegah munculnya beberapa penyakit (Martemucci dkk., 2022). Aktivitas antioksidan dari kurma juga telah dilaporkan pada beberapa penelitian terdahulu. Tidak hanya menekan radikal bebas, sari kurma juga dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas berbagai antioksidan endogen, seperti SOD, GPx, dan CAT (Saafi dkk., 2011).

Selain flavonoid dan asam fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan (Al-Shwyeh, 2019), di dalam buah kurma juga terkandung asam askorbat/vitamin C (Kadum dkk., 2019). Kombinasi berbagai senyawa yang berkhasiat sebagai antioksidan tersebut akan bekerja secara sinergis. Selain itu, komposisi tersebut dapat mengatur kadar glutathione intraseluler sehingga dapat mengatasi stress oksidatif secara lebih efektif di dalam tubuh (Pereira dkk., 2009).

Keterbatasan penelitian ini adalah sari kurma yang digunakan dalam penelitian ini merupakan produk jadi yang beredar di pasaran, sehingga belum diketahui varian, asal, serta tingkat kematangan dari kurma yang berpengaruh terhadap komponen fitokimianya. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah bahwa kurma melalui aktivitas antioksidannya memiliki efek protektif pada jaringan paru. Namun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efek proteksinya pada penyakit lainnya sebagai akibat adanya paparan asap rokok yang berlebihan.

#### 4. KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa secara *in vivo* sari kurma berpotensi mencegah dan mengurangi kerusakan sel yang menjadi penyebab munculnya penyakit khususnya pada organ paru akibat paparan asap rokok melalui aktivitas antioksidannya.

#### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dr. Al Munawir, M.Kes., Ph.D atas bantuannya dalam pembacaan preparat organ, serta seluruh laboran Fakultas Farmasi Universita Jember yang turut membantu kelancaran pelaksanaan penelitian ini.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

- Al-Alawi, R., J. H. Al-Mashiqri, J. S. M. Al-Nadabi, B. I. Al-Shihi, dan Y. Baqi. 2017. Date palm tree (*Phoenix dactylifera* L.): natural products and therapeutic options. *Frontiers in Plant Science*. 8(May):1–12.
- Al-Shwyeh, H. A. 2019. Date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruit is a potential antioxidant and antimicrobial agent. *J Pharm Bioallied Sci*. 11(1):1–11.
- Alfahad, A. J., M. M. Alzaydi, A. M. Aldossary, A. A. Alshehri, F. A. Almughem, N. M. Zaidan, dan E. A. Tawfik. 2021. Current views in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis and management
- Almatroodi, S. A., A. A. Khan, A. A. Aloliqi, M. A. Syed, dan A. H. Rahmani. 2022. Therapeutic potential of *Tamarix aphylla* in the prevention of lung injury through the regulation of inflammation, oxidative stress and cell-signalling molecules. *Applied Sciences (Switzerland)*. 12(19)
- Arfaeina, H., M. Ghaemi, A. Jahantigh, F. Soleimani, dan H. Hashemi. 2023. Secondhand and thirdhand smoke: a review on chemical contents, exposure routes, and protective strategies. *Environmental Science and Pollution Research*. 30(32):78017–78029.
- Caliri, A. W., S. Tommasi, dan A. Besaratinia. 2021. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res*. 787(108365):1–49.
- Drope, Jeffrey, N. W. Schluger, Z. Cahn, J Drope, S. Hamill, Islami F, A. Liber, N. Nargis, dan Stoklosa. 2018. *The Tobacco Atlas*
- Elisya, Y., H. Cartika, dan A. Rizkiana. 2017. Antioxidant activity and total phenolic content of date palm syrup (*Phoenix dactylifera* L.). *SANITAS : Jurnal Teknologi Dan Seni Kesehatan*. 8(1):63–71.
- GATS. 2021. Gats | Global adult tobacco survey fact sheet Indonesia 2021 gats objectives. *Fact Sheet Indonesia*. 1–2.
- Hardinsyah, D. Briawan, A. Sulaeman, Rimbawan, M. Aries, dan M. Dewi. 2013. Kapasitas Antioksidan dan Indeks Glikemik Sari Kurma Serta Efikasinya Terhadap Stamina. Seminar Nasional PAGI. 2013.
- Hikichi, M., K. Mizumura, S. Maruoka, dan Y. Gon. 2019. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *Journal of Thoracic Disease*. 11(Suppl 17):S2129–S2140.
- Jebet, A., J. K. Kibet, T. Kinyanjui, dan V. O. Nyamori. 2018. Environmental inhalants from tobacco burning: tar and particulate emissions. *Scientific African*. 1:e00004.
- Kadum, H., A. A. Hamid, F. Abas, N. S. Ramli, A. K. S. Mohammed, B. J. Muhiyudin, dan A. H. Jaafar. 2019. Bioactive compounds responsible for antioxidant activity of different date varieties (*Phoenix dactylifera* L.) elucidated by one h-NMR-based metabolomics. *International Journal of Food Properties*. 22(1):462–476.

- Lockett, A. D., M. Van Demark, Y. Gu, K. S. Schweitzer, N. Sigua, K. Kamocki, I. Fijalkowska, J. Garrison, A. J. Fisher, K. Serban, R. A. Wise, T. R. Flotte, C. Mueller, R. G. Presson, H. I. Petrache, R. M. Tudor, dan I. Petrache. 2012. Effect of cigarette smoke exposure and structural modifications on the  $\alpha$ -1 antitrypsin interaction with caspases. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*. 18(1):445–454.
- Martemucci, G., C. Costagliola, M. Mariano, L. D'andrea, P. Napolitano, dan A. G. D'Alessandro. 2022. Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen*. 2(2):48–78.
- McGhee, S. M. dan A. J. Hedley. 2017. Secondhand smoke. *International Encyclopedia of Public Health*. 455–458.
- Passmore, M. R., L. Byrne, N. G. Obonyo, L. E. See Hoe, A. C. Boon, S. D. Diab, K. R. Dunster, K. Bisht, J. P. Tung, M. H. Fauzi, M. Narula, S. E. Pedersen, A. Esguerra-Lallen, G. Simonova, A. Sultana, C. M. Anstey, K. Shekar, K. Maitland, J. Y. Suen, dan J. F. Fraser. 2018. Inflammation and lung injury in an ovine model of fluid resuscitated endotoxemic shock. *Respiratory Research*. 19(1):231.
- Pereira, D. M., P. Valentão, J. A. Pereira, dan P. B. Andrade. 2009. Phenolics: from chemistry to biology. *Molecules*. 14(6):2202–2211.
- Rahmani, A. H., S. M. Aly, H. Ali, A. Y. Babiker, S. Srikar, dan A. Amjad. 2014. Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in preventing diseases via modulation of anti-tumour activity. *Int J Clin Exp Med*. 7(3):483–491.
- Saafi, E. B., M. Louedi, A. Elfeki, A. Zakhama, M. F. Najjar, M. Hammami, dan L. Achour. 2011. Protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 63(5):433–441.
- Schramm, S., V. Carré, J. L. Scheffler, dan F. Aubriet. 2014. Active and passive smoking – new insights on the molecular composition of different cigarette smoke aerosols by IFTICMS. *Atmospheric Environment*. 92:411–420.
- West, R. 2017. Tobacco smoking: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology & Health*
- WHO. 2013. Tobacco fact sheet. (August):2011–2013.
- Xu, D., C. Wan, T. Wang, P. Tian, D. Li, Y. Wu, S. Fan, L. Chen, Y. Shen, dan F. Wen. 2015. Berberine attenuates cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 8(6):8641–8647.
- Zulaikhah, S. T. 2017. The role of antioxidants is to prevent free radicals in the body. *Sains Medika : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*. 8(1):39.