

## Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Wistar yang Diberi Metotreksat

Asih Ratna Utami<sup>1</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2</sup>

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Metotreksat mempunyai efek toksik berupa depresi sumsum tulang yang menyebabkan penurunan jumlah eritrosit. Ekstrak biji *Nigella sativa* efektif menstimulasi proliferasi sel-sel hemopoetik sumsum tulang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji *Nigella sativa* terhadap jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi metotreksat.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan “*Randomized Pre and Post Test Control Group Design*”. Sampel terdiri dari 28 ekor tikus wistar yang dibagi acak menjadi 4 kelompok: kelompok K (diberi metotreksat 0.54 mg/hari pada hari 16-20), P1 (diberi ekstrak biji *N. sativa* 2x0.008ml/hari pada hari 8-21 dan metotreksat 0.54 mg/hari pada hari 16-20), P2 (diberi ekstrak biji *N. Sativa* 2x0.08ml/hari pada hari 8-21 dan metotreksat 0.54 mg/hari pada hari 16-20), dan P3 (diberi ekstrak biji *N. Sativa* 2x0.8ml/hari pada hari 8-21 dan 0.54 mg/hari pada hari 16-20). Pengambilan sampel darah dari vena retroorbita pada hari ke-7 dan ke-22. Penghitungan jumlah eritrosit menggunakan bilik hitung *Neubauer Improve*.

**Hasil:** Hasil uji statistik *Anova* menunjukkan pada *Post Test* terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ). Dari uji *Post hoc* terlihat perbedaan bermakna tersebut antara kelompok K dan P1 dan antara kelompok K dan P2 ( $p < 0.05$ ). Dari uji *T-Test* terdapat perbedaan bermakna antara *Pre* dan *Post Test* pada P1 dan P2 ( $p < 0.05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak minyak biji *Nigella sativa* dosis 0.008 ml dan dosis 0.08 ml yang diberikan 2x per hari secara oral dapat meningkatkan jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi metotreksat.

**Kata kunci:** *Nigella sativa*, metotreksat, eritrosit

---

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP

<sup>2</sup> Dosen Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UNDIP

***The Effect of Black Cumin (Nigella sativa) Extract  
on The Erythrocytes Count of Wistar Rats  
Administered With Methotrexate***  
Asih Ratna Utami<sup>1</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2</sup>

***ABSTRACT***

***Background:*** Methotrexate caused bone marrow depression in high doses administration, as manifested by a decrease of erythrocytes count in peripheral blood. The latest study reported that *N. sativa* extract could stimulate the bone marrow proliferation effectively. The objective of this study was to determined the effect of *N. sativa* extract on the erythrocytes count of Wistar rats administered by methotrexate.

***Method:*** This study was an experimental study with randomized pre and post test control group design. The samples were 20 male Wistar rats, randomly divided into 4 groups. Group K (received methotrexate 0.54 mg/day orally on the 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> day), group P1 (received *N. sativa* extract 2x0.008 ml/day on the 8<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> day and methotrexate 0.54 mg/day on the 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> day), group P2 (received *N. sativa* extract 2x0.08 ml/day on the 8<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> day and methotrexate 0.54 mg/day on the 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> day), group P3 (received *N. sativa* extract 2x0.8 ml/day on the 8<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> day and methotrexate 0.54 mg/day on the 16<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> day). Blood samples were taken from retroorbitae vein and the erythrocytes count were measured.

***Result:*** The Anova Test showed that there were significant differences on erythrocytes count ( $p < 0.05$ ). Post hoc analysis showed significant differences between K and P1 and between K and P2 ( $p < 0.05$ ). T-Test showed that in P1 and P2 there were significant differences of erythrocytes count between pre and post test ( $p < 0.05$ ).

***Conclusion:*** *N. sativa* extract doses 2x0.008 ml and 2x0.08 ml per day could increase the erythrocytes count in Wistar rats administered with methotrexate

***Keywords:*** *Nigella sativa*, methotrexate, erythrocyte

---

<sup>21</sup> Student of Medical Faculty Diponegoro University

<sup>2</sup> Pharmacology Lecture of Medical Faculty Diponegoro University

## HALAMAN PENGESAHAN

Karya Tulis Ilmiah

Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Wistar

yang Diberi Metotreksat

Telah diuji dan dipertahankan di hadapan tim penguji Karya Tulis Ilmiah  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 8 Agustus 2007  
dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

Tim Penguji,

Ketua Penguji

Dr. Ari Adrianto, SpB-KBD

NIP: 132 304 744

Penguji

Pembimbing

dr. Nyoman Suci W, M. Kes, SpPK

NIP: 132 163 891

dr. Noor Wijayahadi, M. Kes, PhD

NIP: 132 149 104

## ***PENDAHULUAN***

Metotreksat adalah obat golongan anti metabolit; analog 4-amino, N-<sup>10</sup> metil asam folat; bekerja dengan menghambat enzim dihidrofolat reduktase yang penting dalam sintesis RNA dan DNA.<sup>1,2</sup> Metotreksat dosis tinggi sangat efektif pada terapi leukemia, koriokarsinoma, kanker ovarium, Limphoma Non Hodgkin, dan jenis-jenis kanker trofoblastik yang lain.<sup>1,2,3,4</sup> Metotreksat dosis rendah juga efektif untuk terapi rheumatoid arthritis, psoriasis, polimiositis, dermatomiositis, dan Sindroma Reiter.<sup>5,6</sup> Salah satu toksisitas utama metotreksat adalah depresi sumsum tulang.<sup>3,4,5</sup> Sumsum tulang merupakan tempat utama hematopoesis (pembentukan sel darah) pada masa anak dan dewasa normal.<sup>7</sup> Depresi sumsum tulang akan menyebabkan penekanan sistem hematopoesis yang terlihat sebagai anemia, granulositopeni, dan trombositopeni.<sup>3,4,5</sup> Anemia secara fungsional didefinisikan sebagai penurunan jumlah massa eritrosit sehingga tidak dapat memenuhi fungsinya untuk membawa oksigen dalam jumlah cukup ke jaringan perifer. Secara praktis anemia ditunjukkan oleh penurunan kadar hemoglobin, hematokrit, atau hitung jumlah eritrosit.<sup>8</sup>

*Nigella sativa* (*N. sativa*) merupakan tanaman obat yang dikenal di Indonesia dengan nama jintan hitam.<sup>9</sup> Sejak tahun 1959 penelitian tentang biji *N. sativa* mulai intensif dilakukan. Banyak khasiat ditemukan dari senyawa-senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. *Cancer Immune-Biology laboratory of South Carolina* melaporkan bahwa ekstrak biji *N. sativa* dapat menstimulasi sumsum

tulang dan sel imun serta meningkatkan produksi interferon.<sup>10</sup> Penelitian juga membuktikan bahwa ekstrak biji *Nigella sativa* sangat efektif dalam menstimulasi proliferasi sel-sel hemopoetik di sumsum tulang. Mekanisme stimulasi tersebut menunjukkan peningkatan yang cukup bermakna pada jumlah CFU (*Colony Forming cell Unit*), dimana peningkatan tersebut melibatkan komponen-komponen hemopoetik seperti eritropoetin, yang efektif untuk memacu proses eritropoesis (pembentukan eritrosit).<sup>11</sup> Dalam penelitian yang lain, ekstrak minyak biji *N. sativa* terbukti dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit pada tikus.<sup>12,13</sup> Penelitian ini bermaksud menguji khasiat ekstrak biji *N. sativa* terhadap sumsum tulang tikus wistar yang diberi metotreksat dosis tertentu, dengan parameter jumlah eritrosit. Penelitian ini menggunakan ekstrak biji *N.sativa* secara keseluruhan dalam bentuk minyak karena penggunaan ekstrak *N. sativa* secara keseluruhan dilaporkan lebih efektif jika dibandingkan dengan hanya menggunakan satu zat aktif saja, karena diduga kandungan-kandungan yang lain juga ikut berperan.<sup>14</sup>

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut : Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak minyak biji *N. sativa* terhadap jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi metotreksat? Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa ekstrak minyak biji *N. sativa* dapat meningkatkan jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi metotreksat. Dan untuk selanjutnya diharapkan dari hasil penelitian ini dapat dipertimbangkan penggunaan ekstrak minyak biji *N. sativa* untuk mengurangi efek samping metotreksat.

## ***MATERIAL DAN METODE***

Penelitian ini dilaksanakan selama 22 hari pada bulan Februari sampai Maret 2007, berlokasi di laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Ruang lingkup keilmuan adalah Farmakologi dan Ilmu Patologi Klinik. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian “*Randomized Pre and Post Test Control Group Design*” dengan menggunakan binatang percobaan tikus galur wistar sebagai objek penelitian. Kriteria inklusi : tikus Wistar jantan, umur 12-16 minggu, berat badan 180-250 gram, sehat, dan tidak cacat secara anatomi. Kriteria eksklusi : tikus tampak sakit sebelum perlakuan, terdapat kelainan anatomi dan kriteria *Drop Out* : tikus mati selama penelitian berlangsung. Besarnya sampel yang digunakan 28 ekor yang diperoleh dengan perhitungan dengan menggunakan rumus Federer ditambah antisipasi *drop out* sebesar 10 %.<sup>15</sup> Tikus diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

Dalam penelitian ini, variabel bebas adalah ekstrak minyak biji *N. Sativa*, variabel perantara adalah metotreksat, dan variabel tergantung adalah jumlah eritrosit. Ekstrak minyak biji *N. Sativa* diperoleh dari laboratorium farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta dan metotreksat diperoleh dari apotek Kimia Farma, Semarang. Penghitungan jumlah eritrosit dilakukan dengan metode konvensional menggunakan bilik hitung *Neubauer Improved*.

Dua puluh delapan tikus yang telah memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yaitu : kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3). Tiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Masing-masing kelompok dikandangkan secara individual di Laboratorium Parasitologi FK UNDIP. Selama penelitian, tikus mendapat pakan dan minum standar yang sama. Untuk adaptasi, selama 7 hari seluruh tikus hanya diberi pakan dan minum standar. Pada hari ke-7 dilakukan pengambilan sampel darah dari vena retroorbita. Dari sampel darah tersebut dilakukan penghitungan jumlah eritrosit. Setelah 7 hari, pada kelompok:

- K : tikus mendapat pakan standar dan diberi metotreksat per oral dengan dosis 0.54 mg per hari pada hari ke-16 sampai hari ke-20
- P1 : tikus mendapat pakan standar, diberikan ekstrak minyak biji *Nigella sativa* per oral dengan dosis 0.008 ml 2x/hari pada hari ke-8 sampai hari ke- 21. Pada hari ke-16 sampai hari ke-20 diberi metotreksat per oral dengan dosis 0.54 mg per hari
- P2 : tikus mendapat pakan standar, diberikan ekstrak minyak biji *Nigella sativa* per oral dengan dosis 0.08 ml 2x/hari pada hari ke-8 sampai hari ke-21. Pada hari ke-16 sampai hari ke-20 diberi metotreksat per oral dengan dosis 0.54 mg per hari
- P3 : tikus mendapat pakan standar, diberikan ekstrak minyak biji *Nigella sativa* per oral dengan dosis 0.8 ml 2x/hari pada hari ke-

8 sampai hari ke-21. Pada hari ke-16 sampai hari ke-20 diberi metotreksat per oral dengan dosis 0.54 mg per hari

Pada hari ke-22 kembali dilakukan pengambilan sampel darah dari vena retroorbita dan dilakukan penghitungan jumlah eritrosit.<sup>16</sup> Data yang diperoleh adalah data primer hasil penghitungan jumlah eritrosit. Penghitungan jumlah eritrosit dilakukan dengan menggunakan bilik hitung *Neubauer Improved* yang dilihat di bawah mikroskop dengan perbesaran obyektif 40x. Pemeriksaan ini menggunakan reagen Hayem sebagai pengencer dan merusak sel-sel lain selain eritrosit dengan pengenceran 200x.<sup>16</sup>

Dosis ekstrak minyak biji *N. sativa* yang terbukti efektif pada tubuh manusia adalah 2.5-5 ml dengan pemberian 2-3 kali per hari.<sup>11,14</sup> Dengan asumsi bahwa dosis tersebut untuk manusia dengan berat badan 70 kg, dosis 2.5-5ml tersebut dikonversikan terlebih dahulu ke dosis tikus dengan angka pengali 0.018.<sup>17</sup> Dari perhitungan tersebut didapatkan dosis 0,08 ml. Untuk percobaan ini digunakan dosis bertingkat dengan alur logaritmik yaitu 0.008 ml, 0.08 ml, 0.8 ml. Pada manusia, metotreksat akan memberikan efek toksik pada dosis 30 mg/hari.<sup>4</sup> Dengan asumsi bahwa dosis tersebut untuk manusia dengan berat badan 70 kg, dosis tersebut dikonversikan terlebih dahulu ke dosis tikus dengan angka pengali 0.018,<sup>17</sup> maka didapatkan dosis metotreksat untuk tikus dengan berat badan 200 gram adalah 0.54 mg/hari.

Seluruh pengolahan data menggunakan program *SPSS 15,0 for Windows*. Untuk mengetahui sebaran data, dilakukan uji *Saphiro Wilk*.<sup>15,18,19</sup>



Karena syarat normalitas dan homogenitas terpenuhi, maka dilanjutkan dengan uji parametrik *Anova*.<sup>15,18,19</sup> Dari uji parametrik *Anova* didapatkan perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan analisis *Post hoc* memakai uji *Bonferonni* untuk melihat kelompok mana yang memiliki perbedaan.<sup>15,18,19</sup> Dan untuk membandingkan data sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dilakukan uji *T-Test*.<sup>19</sup>

## HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Jumlah sampel sebelum dan setelah perlakuan

Kelompok	Jumlah awal	Mati	Jumlah akhir
K	7	2	5
P1	7	0	7
P2	7	0	7
P3	7	6	1

Selama penelitian berlangsung tikus pada kelompok kontrol (K) mati 2 ekor dan tikus pada kelompok perlakuan 3 (P3) mati 6 ekor. Karena jumlah sampel pada kelompok P3 tidak memenuhi syarat maka kelompok P3 tidak ikut dianalisa secara statistik.

Tabel 2. Hitung jumlah eritrosit per ml darah pada tiga kelompok sebelum perlakuan

Kelompok	N	Minimum	Maksimum	Mean	Standar Deviasi
K	5	5250000	6350000	5790000	392746.738
P1	7	4650000	6450000	5514286	618946.878
P2	7	4450000	5750000	4957143	532626.019

Pada tabel 2 ditampilkan rerata jumlah eritrosit pada tiga kelompok sebelum perlakuan. Kemudian data diuji menggunakan uji *Saphiro Wilk* dan diperoleh hasil bahwa data berdistribusi normal. Dan dari uji homogenitas varians (*Lavenne Test*) diperoleh hasil data memiliki populasi yang homogen ( $p=0.496$ ).

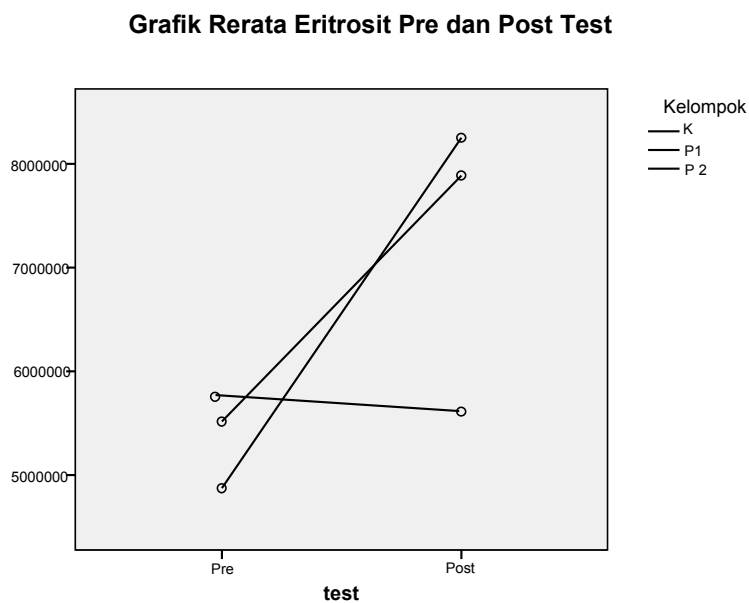
Data berdistribusi normal dan memiliki populasi yang homogen, maka dilanjutkan dengan uji statistik *Anova*. Dari hasil uji statistik *Anova* terlihat ada perbedaan yang bermakna antara jumlah eritrosit ketiga kelompok ( $p=0.043$ ). Dan pada uji analisis *Post hoc* tampak bahwa perbedaan yang bermakna tersebut terdapat antara kelompok K dan P2 ( $p=0.044$ ), sedangkan antar kelompok yang lain tidak terdapat perbedaan yang bermakna

Tabel 3. Hitung jumlah eritrosit per ml darah pada tiga kelompok setelah perlakuan

Kelompok	N	Minimum	Maksimum	Mean	Standar Deviasi
K	5	4850000	6200000	5610000	523688.839
P1	7	6050000	9600000	7885714	1354841.407
P2	7	7100000	8950000	8250000	744983.221

Pada tabel 3 ditampilkan rerata jumlah eritrosit pada tiga kelompok setelah perlakuan. Kemudian data diuji menggunakan uji *Saphiro Wilk* dan diperoleh hasil bahwa data berdistribusi normal. Dan dari uji homogenitas varians (*Lavenne Test*) diperoleh hasil data memiliki populasi yang tidak homogen ( $p=0.035$ ). Kemudian data dihomogenkan dengan  $\log_{10}$  sehingga populasi data menjadi homogen ( $p=0.076$ ).

Dari hasil uji statistik *Anova* terlihat ada perbedaan yang bermakna antara jumlah eritrosit ketiga kelompok ( $p=0.000$ ). Dan pada uji analisis *Post hoc* tampak bahwa perbedaan yang bermakna tersebut terdapat antara kelompok K dan P1 ( $p=0.002$ ) serta antara kelompok K dan P2 ( $p=0.000$ ). Namun, antara kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0.722$ ).



Gambar 1. Grafik Rerata Jumlah Eritrosit Sebelum dan Setelah Perlakuan

Dengan uji *T-Test* didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna antara sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok P1 ( $p=0.003$ ) dan P2 ( $p=0.000$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K sebelum dan setelah perlakuan ( $p=0.512$ ).

## PEMBAHASAN

Selama penelitian berlangsung, tikus pada kelompok K mati 2 ekor dan kelompok P3 mati 6 ekor, sehingga kelompok P3 tidak dianalisa secara statistik. Kematian pada kelompok K kemungkinan terjadi karena adanya variasi individual

dan pengaruh faktor luar yang tidak bisa dikendalikan. Sedangkan kematian pada kelompok P3 kemungkinan bisa terjadi karena beberapa hal seperti dosis *N. sativa* terlalu tinggi karena dosis yang digunakan 10 kali dosis lazim, sehingga kemungkinan sudah melampaui dosis letal. Salah satu efek samping metotreksat adalah trombositopeni dan leukopeni. Kematian pada kelompok ini juga dapat dikarenakan trombositopeni yang menyebabkan perdarahan atau dapat juga dikarenakan leukopeni yang berat sehingga tikus rentan infeksi sedangkan daya tahan tubuhnya menurun. Dari hasil uji statistik didapatkan hasil terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K dan P2 pada sebelum perlakuan. Hal ini mungkin dikarenakan terdapatnya variasi antar individu tikus meskipun sudah diadaptasikan selama 7 hari.

Dari uji statistik data setelah perlakuan, didapatkan hasil terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K dan P1 serta antara kelompok K dan P2. Jumlah eritrosit pada kelompok P1 dan P2 lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan jumlah eritrosit kelompok K. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian secara oral 2x per hari selama 14 hari ekstrak minyak biji *N. Sativa* dosis 0.008 ml dan dosis 0.08 ml dapat meningkatkan jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi metotreksat dosis 0.54 mg per hari selama 5 hari. Hasil ini mendukung hasil penelitian terdahulu yang telah membuktikan bahwa pada konsentrasi tertentu ekstrak minyak biji *Nigella sativa* sangat efektif dalam menstimulasi proliferasi sel-sel hemopoetik di sumsum tulang. Mekanisme stimulasi tersebut menunjukkan peningkatan yang cukup bermakna pada jumlah

CFU (*Colony Forming cell Unit*), dimana peningkatan tersebut melibatkan komponen-komponen hemopoetik, antara lain GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*), eritropoetin, interferon dan IL-2; yang menunjukkan peningkatan yang cukup besar dan efektif untuk memacu proses hematopoiesis dan sistem kekebalan tubuh.<sup>11</sup> Eritropoetin mempercepat produksi eritrosit pada hampir semua stadia terutama pada saat sel induk membelah dan berdiferensiasi untuk membentuk eritrosit. Disamping mempercepat pembelahan sel dan meningkatkan jumlah sel asal (*stem cell*) yang diperlukan untuk eritropoesis, eritropoetin juga memudahkan inkorporasi besi, mempercepat maturasi sel dan memperpendek waktu yang dibutuhkan oleh sel untuk masuk dalam sirkulasi.<sup>20,21</sup>

Sedangkan antara kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan jumlah eritrosit yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian secara oral 2x per hari selama 14 hari ekstrak minyak biji *N. sativa* dosis 0.008 ml dapat meningkatkan jumlah eritrosit sebaik dosis 0.08 ml pada tikus wistar yang diberi metotreksat 0.54 mg per hari secara oral selama 5 hari.

Meskipun rerata jumlah eritrosit kelompok K setelah perlakuan mengalami penurunan jika dibandingkan dengan sebelum perlakuan, tetapi penurunan ini tidak bermakna secara statistik. Pada uji *T-Test* kelompok K sebelum dan setelah perlakuan didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini dimungkinkan karena pemberian metotreksat dosis 0.54 selama 5 hari belum dapat menghasilkan gambaran penurunan jumlah eritrosit darah tepi

mengingat umur eritrosit yang lebih panjang jika dibandingkan dengan dengan umur leukosit dan trombosit. Didapatkan hasil perbedaan yang bermakna pada kelompok P1 dan P2 antara sebelum dan setelah perlakuan. Jumlah eritrosit setelah perlakuan pada kelompok P1 dan P2 meningkat secara bermakna dibandingkan sebelum perlakuan. Hal ini berarti pemberian ekstrak minyak biji *N. sativa* dosis 0.008 ml dan 0.08 ml dengan pemberian 2x per hari selama 14 hari dapat meningkatkan jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi metotreksat.

#### **KESIMPULAN**

Pemberian ekstrak minyak biji *Nigella sativa* dosis 0.008 ml dan dosis 0.08 ml yang diberikan 2x per hari secara oral selama 14 hari dapat meningkatkan jumlah eritrosit tikus wistar yang diberi metotreksat dosis 0.54 mg per hari secara oral selama 5 hari.

#### **SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan ekstrak biji *Nigella sativa* untuk membuktikan efeknya terhadap jumlah eritrosit tikus Wistar dengan memperhatikan hal-hal sebagai berikut : pembuatan ekstrak dengan standar yang sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya, waktu penelitian yang lebih lama, dan dengan metode penghitungan jumlah eritrosit yang lebih akurat.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Pertama-tama penulis mememanjatkan puji dan syukur kepada Alloh Subhanahuwata'ala atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian karya ilmiah ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Noor Wijayahadi atas segala bimbingannya, dr. M.I. Tjahjati atas penjelasannya, dr. Ari Adrianto atas revisi beliau terhadap proposal penulis, staf bagian farmakologi Undip, staf bagian parasitologi Undip, staf laboratorium farmasi UGM yang telah menyediakan ekstrak *Nigella sativa*, kepada orang tua, teman-teman, serta semua pihak yang telah membantu baik moral maupun material.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Dewa I Gede Sukardja. Onkologi klinik. Edisi 2. Surabaya: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 2000: 239-56
2. Bosman FT, Van De Helde CJH, Wogener DJTh. Onkologi. Yogyakarta : Panitia Kanker RSUP DR. Sardjito; 1999
3. Nafrialdi Sulistya Gan. Antikanker. Di dalam : Sulistya G, Ganiswara, editor. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003: 686-701
4. Raharja Kirana, Tan Hoan Tjay. Obat-obat penting, khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya. Edisi 5. Jakarta: PT Elek Media Komputindo kelompok Gramedia; 2002
5. Brunton LC, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Volume 2. Edisi 11. Mc Graw Hill International Edition; 2006: 1335-39
6. Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe, Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, second edition. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2000
7. Hoffbrand AV, Pettit JE. Kapita selekta hematologi (*essential haematology*). Edisi 2. Jakarta: EGC; 1996: 1-27
8. Bakta I Made. Pendekatan terhadap pasien anemia. Di dalam: Aru W. Sudoyo, Bambang Setiyohadi, Idrus Alwa, Marcellus Simadhibrata K., Siti Setiati,

editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006: 632-35

9. Departemen Kesehatan Indonesia. Tanaman Obat Indonesia. Jilid II. Jakarta; 1985
10. Black Cummin Seed (*Nigella sativa* L.) [online]. 2004 [2006Dec15]. Available from URL: [https://www.glodns.net/natumed-co-za/nigella\\_sativa.asp](https://www.glodns.net/natumed-co-za/nigella_sativa.asp)
11. Medenica, Rajko D. Use of *Nigella sativa* to increase immune function [online]. 1996 [2006Dec07]. Available from URL: [www.freepatentsonline.com](http://www.freepatentsonline.com)
12. Tissera MHA, Dissanayake N. Clinical study on the effective increase of Hb concentration and RBC count by oil of *Nigella sativa* [online]; 2001 [2006Dec03]. Available from: [www.findarticles.com](http://www.findarticles.com)
13. Zaoui A, Cherrah Y, Alaoui K, Mahassine N, Amarouch H, Hassar M. Effect of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat [online]; 2002 [2006Dec03]. Available from URL: [www.ethnopharmacologyjournal.com](http://www.ethnopharmacologyjournal.com)
14. Houghton JJ, Zakkar, Dela Hiras B, Houlthj RS. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eucosanoid generation in leucocytes and membrane lipid peroxidation [online]; 1995 [2006Dec03]. available from URL: [www.ethnopharmacologyjournal.com](http://www.ethnopharmacologyjournal.com)
15. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 2. Jakarta: CV Agung Seto; 2002: 260-85

16. Gandasoebrata R. Penuntun laboratorium klinik. Jakarta: Penerbit Dian Rakyat; 1995
17. Nurlaela, Donatus IS, Sugiyanto, Wahyono J, Suhardjono D. Petunjuk praktikum toksikologi. Edisi I. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM; 1992
18. Sopiudin MD. Statistika untuk kedokteran. Edisi 1. Jakarta: PT ARKANS; 2004
19. Tjokronegoro A, Sudarsono. Metodologi penelitian bidang kedokteran. Edisi 5. Jakarta: FKUI; 2004
20. Widmann, Frances K., Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium, terjemah. Edisi 9. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1995: 3-8
21. Price Sylvia A., Lorraine M. Wilson. Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit, terjemah. Buku 1. Edisi 6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006: 231-43