



**PENGARUH EKSTRAK BIJI *Nigella sativa*
(JINTEN HITAM) TERHADAP KADAR ALBUMIN DARAH
TIKUS WISTAR YANG DIBERI METOTREKSAT**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh Program
Pendidikan Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

LEONARDO TRISNARIZKI

G2A0031O7

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2007

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui oleh Dosen Pembimbing, Peguji dan Ketua Penguji artikel karya tulis ilmiah dari:

Nama : Leonardo Trisnarizki
NIM : G2A 003 107
Tingkat : Program Pendidikan Sarjana
Fakultas : Kedokteran Umum
Universitas : Universitas Diponegoro
Bagian : Farmakologi
Judul : Pengaruh Ekstrak biji *Nigella sativa* (jintan hitam)
Terhadap Kadar Albumin Darah Yang Diberi Metotreksat
Dosen pembimbing : dr. Parno Wijoyo Sp.FK

Semarang, Agustus 2007

Mengetahui

Penguji

Dosen Pembimbing

Drs. Suhardjono Apt, Msi.

dr. Parno Wijoyo Sp.FK

NIP. 130 037 451

NIP. 130.354.873

Ketua Penguji

Prof . dr. M. Sidhartani Z, Msc, SpAK

The Effect of Nigella sativa's Extract To The Blood Albumin Level in Wistar Rats Given Methotrexate

Leonardo Trisnarizki *, dr. Parno Wijoyo Sp.FK **

ABSTRACT

Background : *Nigella sativa* has many functions, one of them is to protect the liver from side effects of drugs. Methotrexate is an anticancer drug of antimetabolit group that has strong liver toxic side effect. Therefore, it should be used with hepatoprotector agent. Extract of *Nigella sativa* can protect the liver by the ability for synthesizing albumin.

The Objective : *To define the influence of Nigella sativa's extract in preventing liver damage evaluated from level of albumin in wistar rats after given toxic dose of methotrexate*

Methods : *This research was a randomized controlled trial, using 30 Wistar rats divided into 5 groups. Group K1 was only given standard food. Group K2 was given standard food and methotrexate orally (0,54 ml) started day 16th until 20th. Group P1 was given methotrexate orally (0,54 mg) day 16th until 20th and N.Sativa 0,008 ml started on day 8th until day 21st. Group P2 was given methotrexate orally (0.54 mg) day 16th until day 20th and N.Sativa 0,08 ml started on 8th until day 21st. Group P3 was given methotrexate orally (0.54 mg) day 16th until day 20th and N.Sativa 0.8 ml started on 8th until day 21st. On 22nd day, blood sample from eye vein was taken and albumin level was defined. Data was analysed with test of Anova with SPSS 15.0 for windows.*

Result : *The result showed that there is no significant albumin differences in all groups ($p > 0.05$)*

Conclusion : *Nigella sativa's extract does not prevent liver damage observed from albumin level.*

Keywords : *Nigella sativa, Albumin, Methotrexate*

* *Student of Medical Faculty Diponegoro University*

** *Farmacology Lecture Staff of Medical Faculty Diponegoro University*

**PENGARUH EKSTRAK BIJI *Nigella sativa*
(JINTAN HITAM) TERHADAP KADAR ALBUMIN DARAH TIKUS
WISTAR YANG DIBERI METOTREKSAT**

Leonardo Trisnarizki *, dr. Parno Wijoyo Sp.FK **

ABSTRAK

Latar Belakang : *Nigella sativa* (jintan hitam) memiliki banyak khasiat, diantaranya mencegah efek toksik obat ke hepar. Metotreksat adalah obat anti kanker golongan antimetabolit yang memiliki sifat hepatotoksik kuat. Karena itu penggunaannya harus disertai dengan pelindung hepar. Ekstrak *Nigella sativa* mampu melindungi hepar dibuktikan dari kemampuan hepar mensintesis albumin.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Nigella sativa* (jintan hitam) mencegah kerusakan hepar ditinjau dari kadar albumin tikus wistar yang diberi metotreksat dosis hepatotoksik

Metode : Jenis penelitian ini adalah penelitian binatang dengan rancangan “ *randomized controlled trial* “ , menggunakan sampel 30 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok K1 hanya diberi pakan standar. Kelompok K2 diberi pakan standar dan metotreksat oral (0,54 ml) dimulai hari ke 16 sampai hari ke-20. Kelompok P1 diberikan metotreksat oral (0,54 mg) hari ke-16 sampai hari ke-20 dan *N.sativa* 0,008 ml dimulai pada hari ke 8 sampai hari ke 21. Kelompok P2 diberikan metotreksat oral (0.54 mg) hari ke-16 sampai hari ke-20 dan *N.sativa* 0,08 ml dimulai pada hari ke 8 sampai hari ke 21. Kelompok P3 diberikan metotreksat oral (0.54 mg) hari ke-16 sampai hari ke-20 dan *N.sativa* 0.8 ml dimulai pada hari ke 8 sampai hari ke 21. Pada hari ke-22 dilakukan pengambilan sampel darah tepi dari vena mata. Setelah didapatkan sampel darah tepi selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar albumin darah. Data dianalisis dengan uji *Anova* pada SPSS 15.0 for windows.

Hasil : Hasil menunjukkan albumin tidak berbeda bermakna pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol ($p > 0.05$)

Kesimpulan : *Nigella sativa* tidak memiliki efek mencegah kerusakan sel hepar ditinjau dari kadar albumin darah.

Kata Kunci : *Nigella sativa*, Albumin, Metotreksat.

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

** Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

PENDAHULUAN

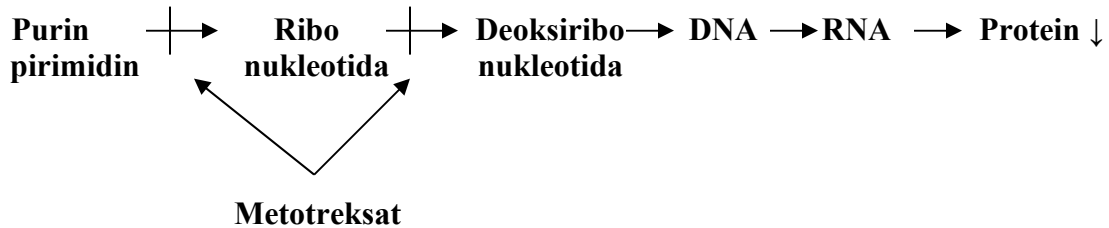
Nigella sativa (jintan hitam) memiliki bahan aktif yang kompleks dengan kandungan utama thymoquinone dan volatile oil. Tanaman ini memiliki efek proteksi terhadap hepar.^{1,2}

Albumin merupakan protein pengangkut utama dalam tubuh yang disintesa hepar.^{4,5,6,7} Selain itu albumin berfungsi menjaga tekanan osmotik cairan intravaskuler dan di jaringan.^{6,7} Kerusakan hepar mengakibatkan hipoalbuminemia karena hepar merupakan tempat sintesa utama albumin.^{4,5,6}

Metotreksat merupakan obat anti kanker golongan antimetabolit yang banyak digunakan untuk terapi medikamentosa kanker.⁸ Obat ini efektif terhadap kanker payudara, kanker kepala dan leher, kanker paru paru, kanker rahim, kanker perut, kanker esofagus, dll.^{9,10} Mekanisme kerjanya yaitu sebagai kompetitif inhibitor enzim dihidrofolat reduktase. Enzim ini dibutuhkan untuk mengkatalisa konversi dihidrofolate menjadi tetrahidrofolate. Penghambatan ini mengakibatkan berkurangnya asam timidilat (timidin), metionin, serin, dan purin yang akhirnya menghambat sintesis DNA, RNA, protein. Kerja metotreksat terutama saat sintesis DNA dan RNA (S-phase pada siklus sel). Oleh karna itu, secara logika efeknya lebih berpengaruh pada sel yang membelah secara cepat seperti sel kanker dimana sel ini mereplikasi DNA lebih cepat daripada sel lain. Akan tetapi sel sehat yang juga membelah dengan cepat seperti sel hepar juga akan terkena efeknya sehingga terjadi kerusakan dan kemudian kematian sel hepar^{11,12}.

Metotreksat bersifat hepatotoksik kuat. Hepatotoksisitas metotreksat tergantung dari dosis, frekuensi, dan jangka waktu paparan. Kerusakan yang

ditimbulkan berupa peradangan sel hepar, perlemakan hepar, kematian sel hepar, fibrosis dan sirosis.^{11,13}



Gambar 1. Mekanisme kerja metotreksat⁹

Mengingat pentingnya hepar dan banyaknya obat yang berpotensi merusak hepar seperti seperti metotreksat,¹¹ maka perlu dilakukan penelitian untuk mencegah efek toksik obat ke hepar. *Nigella sativa* (jintan hitam) memiliki banyak khasiat, diantaranya yaitu mencegah efek toksik obat ke hepar. Hal ini menjadi alasan untuk melakukan penelitian tentang pengaruh *Nigella sativa* terhadap sel hepar.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah animal eksperimental dengan rancangan “*randomized controlled trial* “. Ruang lingkup keilmuan meliputi bidang Farmakologi dan Patologi Klinik. Penelitian ini dilakukan di Bagian Parasitologi FK UNDIP sebagai tempat pemeliharaan hewan coba. Kadar albumin darah diperiksa oleh Balai Laboratorium Kesehatan Dinas Kesehatan Semarang. Ekstrak *Nigella sativa* diperoleh dari Bagian Farmasi Universitas Gajah Mada. Sedangkan Metotreksat diperoleh dari apotek Kimia Farma, Semarang. Dosis yang digunakan adalah 0,54 mg per hari.

Sampel penelitian adalah tikus Wistar laboratorium yang diperoleh dari laboratorium biologi Universitas Gajah Mada yang memenuhi kriteria inklusi : Jantan, usia 12 – 16 minggu, berat badan 180 – 200 gram, dan kriteria eksklusi : terdapat kelainan anatomis serta tampak sakit sebelum perlakuan. Sampel terlebih dahulu di adaptasi selama 1 minggu dengan pakan standart. 30 ekor tikus tersebut lalu dibagi menjadi 5 kelompok. K1, K2, P1, P2, dan P3 dimana kelompok **K1** (Kontrol 1) Tikus wistar hanya diberikan pakan standar. Kelompok **K2** (kontrol 2) Tikus wistar diberikan pakan standar dan metotreksat per oral 0,54 ml dimulai hari ke-16 sampai hari ke-20. Kelompok **P1** (Perlakuan 1) Tikus wistar diberikan metotreksat peroral 0,54 mg hari ke-16 sampai hari ke-20 dan *N.sativa* 0,008 ml dimulai pada hari ke 8 sampai hari ke 21. Kelompok **P2** (Perlakuan 2) Tikus wistar diberikan metotreksat peroral (0.54 mg) hari ke-16 sampai hari ke-20 dan *N.sativa* 0,08 ml dimulai pada hari ke 8 sampai hari ke 21. Kelompok **P3** (Perlakuan 3) Tikus wistar diberikan metotreksat peroral 0.54 mg hari ke-16 sampai hari ke-20 dan *N.sativa* 0.8 ml dimulai pada hari ke 8 sampai hari ke 21.

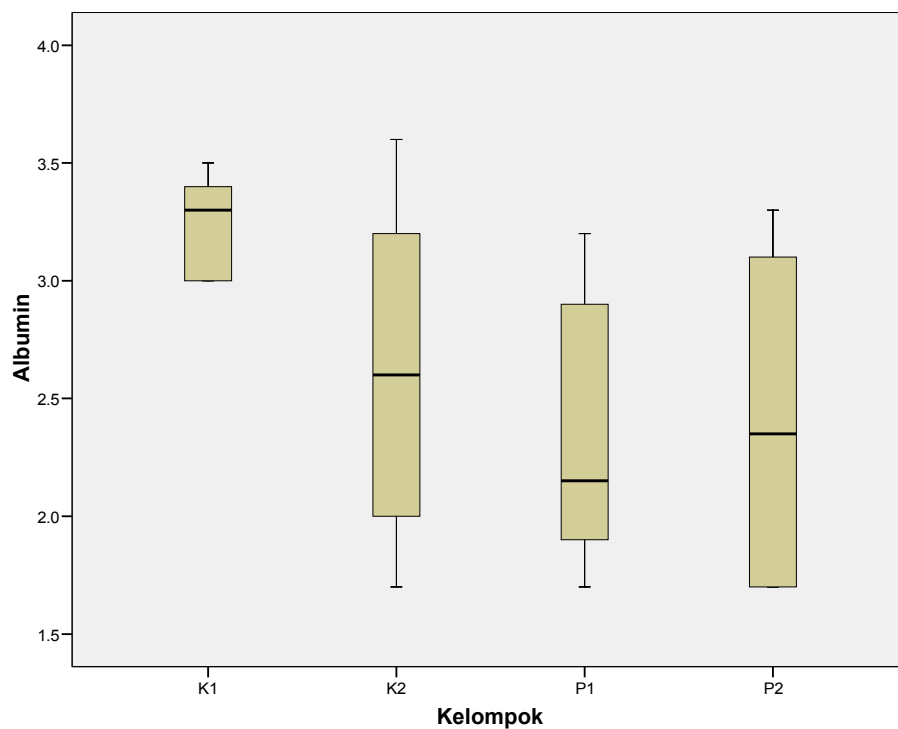
Pengambilan darah dilakukan secara retroorbita pada masing-masing kelompok tikus pada hari ke-22 dan kemudian dilakukan penghitungan kadar albumin. Data yang dikumpulkan adalah data primer dari pemeriksaan kadar albumin darah tikus Wistar. Data tersebut dibedakan tiap kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol yang kemudian dianalisis dengan uji statistik. Pertama kali dilakukan uji normalitas data dengan uji *Saphiro-Wilk*. Jika distribusi data normal dilanjutkan dengan uji parametric *One Way Anova*, bila diperoleh perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) maka dilanjutkan dengan independent T test. Namun apabila jika uji distribusinya tidak normal maka dianalisis dengan uji non parametric *Kruskal-Wallis*, jika $p < 0.05$ maka ada perbedaan yang bermakna; jika $p > 0.05$, maka tidak ada perbedaan bermakna dan apabila diperoleh perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji statistik *Mann-Whitney*. Data yang diperoleh diolah dengan SPSS 15.0 for windows.

HASIL PENELITIAN

Setelah penelitian dilaksanakan selama 22 hari, didapatkan 6 ekor tikus yang masuk kriteria drop out. Satu dari keompok K2 dan lima dari kelompok P3. Sehingga hasil pada kelompok P3 tidak dilakukan pengolahan data karena hanya satu sampel yang tersisa.

Tabel 1. Kadar albumin kelompok K1, K2, P1, dan P2

| Kelompok | Rerata | Median | Simpang baku | Minimum | Maksimum |
|---------------|--------|--------|--------------|---------|----------|
| K1 | 3.250 | 3.300 | 0.2168 | 3.0 | 3.5 |
| K2 | 2.620 | 2.600 | 0.7950 | 1.7 | 3.6 |
| P1 | 2.333 | 2.150 | 0.5955 | 1.7 | 3.2 |
| P2 | 2.417 | 2.350 | 0.6824 | 1.7 | 3.3 |
| P3 (drop out) | - | - | - | - | - |



Grafik 1. Box - plot kadar albumin kelompok K1, K2, P1 dan P2

Uji sebaran data menggunakan uji *Shapiro-wilk* didapatkan sebaran data pada penelitian ini normal ($P > 0.05$). Sedangkan uji homogenitas varian menggunakan uji Leuveune didapatkan $P = 0.078$ sehingga disimpulkan data homogen karena $P > 0.05$.

Berdasar hal tersebut di atas, maka data penelitian diolah dengan uji parametrik Anova dan didapatkan hasil $P = 0.065$. Hal ini berarti tidak ada perbedaan kadar albumin yang bermakna pada semua kelompok perlakuan karena $P > 0.05$.

PEMBAHASAN

Hasil analisis statistik didapatkan tidak ada perbedaan bermakna kadar albumin pada semua kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan karena tidak semua tikus wistar pada semua kelompok perlakuan menunjukkan penurunan kadar albumin yang signifikan. Kadar albumin normal pada tikus yaitu 3.0 mg/ dl sampai 3.5 mg/dl. Pada kelompok K1 (kontrol 1) yang hanya mendapat pakan standart, semua sample menunjukkan hasil masih dalam batas normal. Sedangkan pada kelompok K2 (kontrol 2) yang diberi pakan standart dan metotreksat 0.54 mg perhari didapatkan ada tikus wistar yang kadar albuminnya masih normal, namun ada pula yang terjadi penurunan kadar albumin secara nyata. Hasil yang serupa didapatkan pada kelompok P1 (diberi metotreksat dan *Nigella sativa* 0.008ml) dan

kelompok P2 (diberi metotreksat dan *Nigella sativa* 0.08ml) dimana tidak semua sample menunjukkan kenaikan kadar albumin setelah pemberian *Nigella sativa*. Sedangkan tikus pada kelompok P3 (diberi metotreksat dan *Nigella sativa* 0.8 ml) mati 5 ekor pada hari ke-21, yaitu sehari sebelum pengambilan darah sehingga tidak dilakukan pengolahan data karena masuk dalam kelompok eksklusi.

Diperkirakan penyebab kematian adalah pada tikus kelompok P3 yaitu overdosis *Nigella sativa* yang menyebabkan penurunan jumlah trombosit dan leukosit ²³. Dosis yang seharusnya diberikan yaitu 0.08 ml, sedangkan pada kelompok P3 diberikan dosis sebesar 0.8 ml dimana dosis ini berarti 10x dibanding dosis normal. Penelitian ini diberikan dosis bertingkat 10^{-1} , dosis normal, dan 10^1 untuk mengetahui tingkat efektifitas *Nigella sativa* pada berbagai dosis.

Toksisitas metotreksat dipengaruhi oleh dosis, lama, dan frekuensi pemberian. Menurut pustaka, dosis metotreksat yang dapat menyebabkan kerusakan hepatoseluler pada manusia adalah 25 – 30 mg. Penelitian ini menggunakan dosis 30 mg yang setelah di konversikan pada tikus menjadi 0.54 mg. Dipilih dosis 30 mg karna pada penelitian sebelumnya dengan 25 mg tidak terjadi kerusakan sel hepar yang bermakna dan setelah dilakukan penelitian pendahuluan, dengan dosis 30 mg metotreksat telah terjadi penurunan kadar albumin yang nyata.

Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan karna laboratorium tempat pemeriksaan penelitian pendahuluan dan laboratorium tempat pemeriksaan penelitian sebenarnya berbeda sehingga alat yang digunakan untuk menghitung kadar albumin juga berbeda. Faktor lain yang mempengaruhi yaitu dosis, lama dan frekuensi pemberian metotreksat yang kurang sehingga belum menimbulkan

kerusakan hepatoseluler. Kurangnya pengalaman peneliti, kurangnya ketelitian dan keakuratan dalam pemberian dosis selama melakukan penelitian ini dapat juga sebagai penyebab adanya perbedaan hasil.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan maka belum dapat diketahui efek *Nigella sativa* mencegah terjadinya hipoalbuminemia akibat kerusakan hepar oleh metotreksat. Dari analisis hasil statistik tidak ada perbedaan kadar albumin yang bermakna pada semua kelompok perlakuan. Belum terdapat penurunan kadar albumin yang signifikan pada kelompok K2, dan belum terdapat kenaikan yang signifikan pada kelompok P1 maupun P2.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan dosis metotreksat yang lebih besar , waktu yang lebih lama, dan frekuensi pemberian lebih banyak sehingga didapatkan hasil yang lebih tepat dan akurat.
2. Perlu dilakukan penelitian pendahuluan untuk mengetahui dosis metotreksat yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hepatoseluler sampai didapatkan turunnya kadar albumin yang bermakna.
3. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan rancangan *pre dan post test control group design*

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur pada ALLAH atas rahmatNya penelitian karya ilmiah ini dapat diselesaikan. Peneliti mengucapkan terimakasih yang sebesar besarnya pada dr. Parno Wijoyo Sp.FK selaku dosen pembimbing dan juga dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.kes,PH.D atas revisi segala kekurangan terhadap proposal penelitian ini. Terimakasih juga terhadap orang tua kami yang telah mendukung baik moral maupun materiil. Tak lupa juga kami ingin mengucapkan terimakasih banyak kepada staf laboratorium parasitologi FK UNDIP, Staff laboratorium dinas kesehatan, Staff laboratorium biologi UNNES, dan semua pihak yang telah membantu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hendrik H. *Habbatus sauda* dalam menangani berbagai penyakit dan kesehatan tubuh. Bandung : Pustaka Umat; 2005. p. 12-19.
2. Mohiden S , Ilavasarn R, Sasikala E, Kumaran RT. Hepatoprotective activity of *Nigella sativa*. (cited 2007 Januari 5). Available from URL : <http://www.blackcumin.net/nigella/hepatoprotective/page22/sub31>
3. Howard J, Worman MD. Common Laboratory Tests in Liver Diseases.(cited 2007 Maret 20). Available from URL : <http://www.diaglab.vet.cornell.edu/clinpath/module/chem/albumin.htm>
4. Lindseth GN. Gangguan hati, kandung empedu, dan pankreas. in: Pathophysiology: clinical concept of disease processes. Terjemahan: Pendit BU, Hartanto H, Wulansari P, Mahanani DA. Edisi 6. Jakarta : EGC; 2000. p. 472 – 507.
5. Guyton AC, Hall JE. Hati sebagai suatu organ. In: Textbook of medical physiology. Terjemahan: Setiawan I, Tengadi LMAKA, Santoso A. Edisi 9. Jakarta: EGC; 1996. p. 1103-1110.
6. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell scientific publication; 1992 :1-32.
7. Herbert V. Wikipedia the world encyclopedi : Metotrexate, liver, serum albumin, hepatosit, protein. (Cited 2007 Juni 29). Available from URL <http://en.wikipedia.org/wiki./methotrexate>.

8. Nafrialdi, Gan S. Antikanker. in: Gan S, editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003.
9. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Fisher BD. Obat obat antikanker. In : Lippincot's illustrated reviews: pharmacology. Terjemahan: Agoes HA. Edisi 2. Jakarta : Widya Medika; 2001. p. 377-8, 383.
10. Amirudin R. Fisiologi dan pemeriksaan biokimia hati. in : Sudoyo W, Setiyohadi B, Alwi I, Simandibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid 1. Edisi 4. Jakarta : Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.
11. Salmon E, Sartorelli A. Kemoterapi kanker. in: Basic clinical pharmacology. Terjemahan: Scabana D, Rahardjo, Sastrowardoyo W, Hamzah, Isbandriati E, uno I. 4. Jakarta: Salemba Medika; 2004.
12. Joel MD. Major side effects of metotrexate. (cited 2007 Januari 5).Available from URL : [Http://patients.uptodate.com/author.asp?id=22620](http://patients.uptodate.com/author.asp?id=22620).
13. Sinaga H. Kerusakan hepar akibat obat dan komplikasinya. (cited 2007 Januari 5 Available from URL: [Http://cpmcnet.coloumbia.edu/dept/gi/disliv.htm](http://cpmcnet.coloumbia.edu/dept/gi/disliv.htm).
14. Howlane J. Kronos optimal health company lab assesment of liver.(cited 2007 Januari 5) Available from URL : <Http://www.kronoslaboratory.com/laboratory/renal.aspx>.
15. Sahih B. *Habbatus Sauda*- obat segala penyakit kecuali mati.(cited 2007 Januari 10). Available from URL : http://www.bio-asli.desaku.net/hs_sains.asp.
16. Susilo B. Kandungan Habbatussauda. (cited 2007 Januari 10). Available from URL: http://habbat.com/madu/index.php?option=com_content&task=view&id=14&Itemid
17. Ningsih T. Habbatus Sauda dan kegunaannya. (cited 2007 Januari 15). Available from URL : <http://suryaningsih.wordpress.com>.
18. Paxton MM. Hepatotoxicity of chemotherapy. (cited 2007 Januari 15). Available from URL : <Http://patients.uptodate.com/author.asp?id=523352>.
19. Roseita. Asid lemak essential. (cited 2007 Januari 15). Available from URL : http://www.bphealthcare.com/lab/brochures/profile_d/pd_malay.htm.
20. Hartono S, Sandrawati S. Daftar catalog preparat human albumin. (cited 2007 Januari 5). Available from URL:
21. Porter JM. Understanding liver function test. (cited 2007 Januari 13). Available from: URL : <http://www.humanmedicine.net/?s=article&m=read&id=95&PHPSESSID=622c1ea3cadb3818961d5322bc4cc45d>.
22. Sutrisno R. Pemanfaatan obat tradisional dan modern di era globalisasi.(cited 2007 Januari 13). Available from URL: <http://www.info-sehat.com/content.php?ssid=992>
23. Bumiku Indonesia kaya akan tanaman obat. (cited 2007 Januari 13) Available from: URL: <http://www.spiritia.or.id.page=livertest>.
24. Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N. *Acute and chronic toxicity of Nigella sativa fixed oil*. (cited 2007 Juni 12). Available from URL : <Http:www.int'ingentaconnct acute and cronic toxicity of Nigella sativa foxed oil.htm>

LAMPIRAN 1

Case Processing Summary

| Kelompok | | Cases | | | | | |
|----------|----|-------|---------|---------|---------|-------|---------|
| | | Valid | | Missing | | Total | |
| | | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| Albumin | K1 | 6 | 100.0% | 0 | .0% | 6 | 100.0% |
| | K2 | 5 | 100.0% | 0 | .0% | 5 | 100.0% |
| | P1 | 6 | 100.0% | 0 | .0% | 6 | 100.0% |
| | P2 | 6 | 100.0% | 0 | .0% | 6 | 100.0% |

Descriptives

Albumin

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-------|----|-------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| K1 | 6 | 3.250 | .2168 | .0885 | 3.022 | 3.478 | 3.0 | 3.5 |
| K2 | 5 | 2.620 | .7950 | .3555 | 1.633 | 3.607 | 1.7 | 3.6 |
| P1 | 6 | 2.333 | .5955 | .2431 | 1.708 | 2.958 | 1.7 | 3.2 |
| P2 | 6 | 2.417 | .6824 | .2786 | 1.701 | 3.133 | 1.7 | 3.3 |
| Total | 23 | 2.657 | .6727 | .1403 | 2.366 | 2.947 | 1.7 | 3.6 |

Descriptives

| Kelompok | | | | Statistic | Std. Error |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------|-----------|------------|
| Albumin | K1 | Mean | | 3.250 | .0885 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 3.022 | |
| | | | Upper Bound | 3.478 | |
| | | 5% Trimmed Mean | | 3.250 | |
| | | Median | | 3.300 | |
| | | Variance | | .047 | |
| | | Std. Deviation | | .2168 | |
| | | Minimum | | 3.0 | |
| | | Maximum | | 3.5 | |
| | | Range | | .5 | |
| | Interquartile Range | | .4 | | |
| | Skewness | | -.265 | .845 | |
| | Kurtosis | | -2.214 | 1.741 | |
| | K2 | Mean | | 2.620 | .3555 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 1.633 | |
| | | | Upper Bound | 3.607 | |
| | | 5% Trimmed Mean | | 2.617 | |
| | | Median | | 2.600 | |
| | | Variance | | .632 | |
| | | Std. Deviation | | .7950 | |
| Minimum | | | 1.7 | | |
| Maximum | | | 3.6 | | |
| Range | | | 1.9 | | |
| Interquartile Range | | 1.6 | | | |
| Skewness | | .099 | .913 | | |
| Kurtosis | | -2.055 | 2.000 | | |
| P1 | Mean | | 2.333 | .2431 | |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 1.708 | | |
| | | Upper Bound | 2.958 | | |
| | 5% Trimmed Mean | | 2.320 | | |
| | Median | | 2.150 | | |
| | Variance | | .355 | | |
| | Std. Deviation | | .5955 | | |
| | Minimum | | 1.7 | | |
| | Maximum | | 3.2 | | |
| | Range | | 1.5 | | |
| Interquartile Range | | 1.1 | | | |
| Skewness | | .654 | .845 | | |
| Kurtosis | | -1.376 | 1.741 | | |
| P2 | Mean | | 2.417 | .2786 | |
| | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 1.701 | | |
| | | Upper Bound | 3.133 | | |

| | | |
|---------------------|--------|-------|
| 5% Trimmed Mean | 2.407 | |
| Median | 2.350 | |
| Variance | .466 | |
| Std. Deviation | .6824 | |
| Minimum | 1.7 | |
| Maximum | 3.3 | |
| Range | 1.6 | |
| Interquartile Range | 1.5 | |
| Skewness | .248 | .845 |
| Kurtosis | -1.870 | 1.741 |

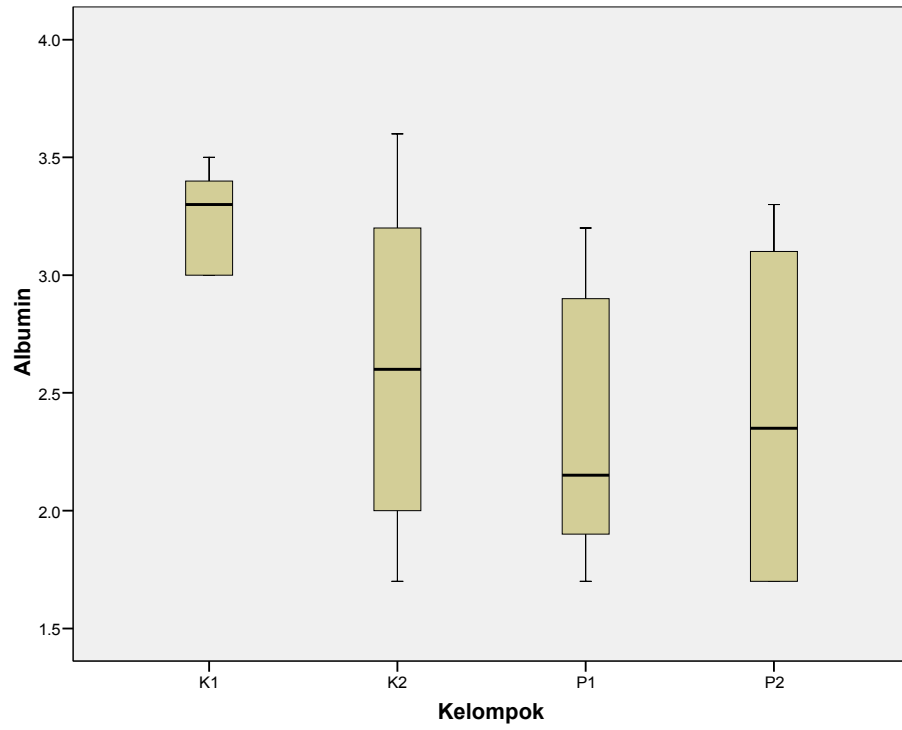
Tests of Normality

| Kelompok | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| Albumin K1 | .255 | 6 | .200* | .867 | 6 | .215 |
| K2 | .182 | 5 | .200* | .953 | 5 | .761 |
| P1 | .212 | 6 | .200* | .912 | 6 | .449 |
| P2 | .187 | 6 | .200* | .901 | 6 | .379 |

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Albumin



Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Albumin

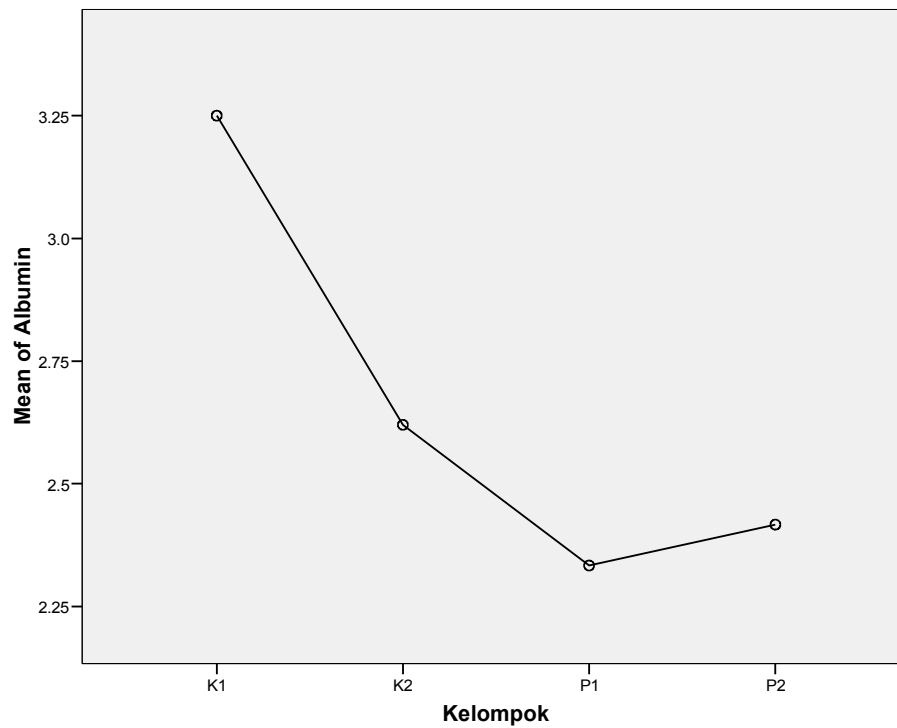
| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 2.657 | 3 | 19 | .078 |

ANOVA

Albumin

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Between Groups | 3.092 | 3 | 1.031 | 2.853 | .065 |
| Within Groups | 6.865 | 19 | .361 | | |
| Total | 9.957 | 22 | | | |

Means Plots



LAMPIRAN 2

Penentuan Dosis Metotreksat

Berdasar rumus konversi perhitungan dosis antar jenis hewan (Laurence & Bacharach. 1964), yaitu:

Konversi dosis manusia (70 kg) ke tikus (200 gr) = 0,018

Dosis toksik meotreksat pada manusia 25 mg – 30 mg

Dosis toksik metotreksat tikus (200 gr) = (25 x 0,018) mg – (30 x 0,018) mg
= 0,45 mg – 0,54 mg

Dosis yang digunakan dalam penelitian 0,54 mg

LAMPIRAN 3

**Konversi Perhitungan Dosis Antar Jenis Hewan
(Laurence & Bacharach, 1964)**

| | Mencit 20 gram | Tikus 200 gram | Marmut 400 gram | Kelinci 1,5 gram | Kera 4 Kg | Anjing 12 Kg | Manusia 70 Kg |
|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|--------------|-----------------|------------------|
| Mencit 20 gram | 1,0 | 7,0 | 12,25 | 27,8 | 64,1 | 24,2 | 387,9 |
| Tikus 200 gram | 0,14 | 1,0 | 1,74 | 3,9 | 9,2 | 17,8 | 56,0 |
| Marmut 400 gram | 0,08 | 0,57 | 1,0 | 2,25 | 5,2 | 10,2 | 31,5 |
| Kelinci 1,5 gram | 0,04 | 0,25 | 0,44 | 1,0 | 2,4 | 4,5 | 14,2 |
| Kera 4 Kg | 0,016 | 0,11 | 0,19 | 0,42 | 1,0 | 1,9 | 6,1 |
| Anjing 12 Kg | 0,008 | 0,06 | 0,1 | 0,22 | 0,521 | 1,0 | 3,1 |
| Manusia 70 Kg | 0,0026 | 0,018 | 0,031 | 0,07 | 0,16 | 0,32 | 1,0 |

LAMPIRAN 4

Ekstrak biji *Nigella sativa*

Ekstrak biji *N. sativa* didapat dari laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Biji *N. sativa* dibuat menjadi serbuk kemudian direndam dalam wash benzene atau di dalam petroleum eter selama (1-5) x 24 jam. Rendaman diuapkan di atas vacuum untuk memisahkan minyak dengan pelarut. Didapatkan ekstrak biji *N. sativa*.

N. sativa dapat melindungi hepar dari zat toksik pada dosis 2,5 – 5 ml dengan frekuensi pemberian 2x perhari. Untuk pemberiak pada tikus wistar dosis konversi dari manusia ke tikus adalah dikalikan 0,018. Berdasarkan hasil konversi ini, maka dilakukan penelitian dengan dosis betingkat yaitu dosis 0,08 ml , 0,008 ml ($1 \times 10^{-1} \times 0,08$) , dan 0,8 ml ($1 \times 10^1 \times 0.08$).