

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN
MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN
MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) SEBAGAI
HEPATOPROTEKTOR TIKUS WISTAR
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI



Oleh:

AQILAH HANIFAH

1808260048

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
2022**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN
MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK
JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) SEBAGAI
HEPATOPROTEKTOR TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
kelulusan sarjana kedokteran**



OLEH:

AQILAH HANIFAH

1808260048

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Aqilah Hanifah

NPM : 1808260048

Judul Skripsi : Perbandingan Efektivitas Madu Trigona Dan Madu Sidr

Dikombinasikan Dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

Sebagai Hepatoprotektor Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang

Diinduksi Parasetamol

Dengan pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 4 Februari 2022



Aqilah Hanifah

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Aqilah Hanifah

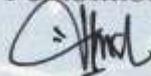
NPM : 1808260048

Judul : PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN
MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK
JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) SEBAGAI
HEPATOPROTEKTOR TIKUS WISTAR (*Rattus
norvegicus*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

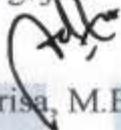
DEWAN PENGUJI

Pembimbing,



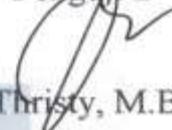
(dr. Des Suryani, M. Biomed)

Penguji 1



(dr. Cut Mourisa, M. Biomed)

Penguji 2



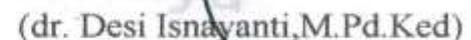
(dr. Isra Thristy, M. Biomed)



UMSU
Fakultas FK-UMSU
(dr. Siti Masliha Siregar, Sp. THT-KL (K))

NIP/NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU



(dr. Desi Isnayanti, M. Pd. Ked)

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 4 Februari 2022

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar.,Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti,M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
3. dr. Des Suryani, M.Biomed selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Cut Mourisa, M.Biomed dan dr. Isra Thristy, M.Biomed yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan dua yang memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
5. Orangtua dan keluarga tercinta, Ayah Suranto, Mama Nurasiyah Harahap dan Abang Naufal Hanif yang telah memberikan doa, kasih sayang luar biasa dan dukungan material maupun moral.
6. Seluruh laboran dan staf pekerja di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah banyak membantu selama berlangsungnya penelitian.
7. Sejawat Ririn Widiawati, Shinta Damayanti, Riski Ananda Hasibuan, Putri Sifahul Husna, serta seluruh angkatan 2018 yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan, saling membantu dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, Saya berharap Allah Subhanahu Wata'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 4 Februari 2022

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Aqilah Hanifah', written in a cursive style.

Aqilah Hanifah

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Aqilah Hanifah
NPM : 1808260048
Fakultas : Fakultas Kedokteran

demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atas skripsi saya yang berjudul: Perbandingan Efektivitas Madu Trigona dan Madu Sidr dikombinasikan dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) sebagai Hepatoprotektor Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Parasetamol. Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada Tanggal : 4 Februari 2022

Yang menyatakan



Aqilah Hanifah

ABSTRAK

Latar belakang: Parasetamol adalah antipiretik dan analgetik yang sering digunakan, namun penggunaan dosis yang berlebihan dapat menyebabkan hepatotoksisitas. Minyak jintan hitam dan madu terbukti memiliki manfaat untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan terutama melindungi hati dari hepatotoksisitas. Madu sidr adalah madu jenis monoflora yang diproduksi oleh lebah *Apis mellifera*. Madu trigona adalah madu jenis multiflora yang diproduksi oleh lebah *Trigona sp.* **Tujuan:** Membandingkan efektivitas minyak jintan hitam ditambah madu trigona dengan minyak jintan hitam ditambah madu sidr terhadap fungsi hati tikus yang diinduksi parasetamol. **Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only with controlled group design*. Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 28 hari. Uji kadar SGOT dan SGPT dilakukan. Analisis data menggunakan *one way ANOVA post hoc bonferroni*. **Hasil:** Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis tunggal 2 g/KgBB pada fungsi hati tikus ditandai dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada kelompok Kontrol Positif, tidak terdapat perbedaan signifikan pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB dan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari terhadap hati tikus yang telah diinduksi parasetamol ($p>0,05$). **Kesimpulan:** Pemberian parasetamol dosis toksik menyebabkan penurunan fungsi hati tikus. Kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama

Kata kunci: Hati, SGOT, madu sidr , madu trigona, minyak jintan hitam, parasetamol, SGPT

ABSTRACT

Background: Paracetamol is an antipyretic and analgesic that is often used, but the use of excessive doses can cause hepatotoxicity. Black cumin oil and honey have been shown to have benefits for treating various health problems, especially protecting the liver from hepatotoxicity. Sidr honey is a monofloral honey produced by *Apis mellifera* bees. Trigona honey is a multi floral honey produced by *Trigona* sp. **Objective:** To compare the effectiveness of black cumin oil plus trigona honey with black cumin oil plus sidr honey on the liver function of rats induced by paracetamol. **Methods:** Experimental research with posttest only with controlled group design. A total of 4 groups were treated for 28 days. SGOT and SGPT levels were tested. Data analysis used one-way ANOVA post hoc Bonferroni. **Results:** There was an effect of giving a single dose of paracetamol 2 g/kg BW on liver function of rats characterized by increased levels of SGOT and SGPT in the Positive Control group, there was no significant difference in giving black cumin oil at a dose of 2 ml/kg BW plus sidr honey at a dose of 1 g/kg BW and Black cumin oil at a dose of 2 ml/kg BW plus trigona honey at a dose of 7.4 ml/kg BW for 28 days on the liver of rats that had been induced by paracetamol ($p > 0.05$). **Conclusion:** The administration of toxic doses of paracetamol caused a decrease in the liver function of rats. The combination of black cumin oil with sidr honey and trigona honey has the same hepatoprotective effectiveness.

Keywords: Liver, SGOT, sidr honey, trigona honey, black cumin oil, paracetamol, SGPT

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Hipotesis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Hepar	6
2.1.1 Anatomi Hepar	6
2.1.2 Histologi Hepar	7
2.1.3 Fisiologi Hepar.....	8
2.1.4 SGPT dan SGOT.....	8
2.2 Parasetamol	9
2.2.1 Definisi Parasetamol	9
2.2.2 Mekanisme Kerja Parasetamol.....	9
2.2.3 Pengaruh Parasetamol Terhadap Hepar	10
2.3 <i>Nigella sativa oil</i> (Minyak Jintan Hitam)	10
2.4 Madu	11
2.4.1 Madu Sidr.....	12
2.4.2 Madu Trigona.....	13
2.5 Kerangka Teori.....	14
2.6 Kerangka Konsep.....	15
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	16
3.1 Definisi Operasional	16
3.2 Jenis Penelitian.....	17
3.3 Tempat dan Waktu	18
3.3.1 Tempat Penelitian	18
3.3.2 Waktu Penelitian	18
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	19
3.5 Teknik Pengumpulan Data.....	20

3.5.1 Alat.....	20
3.5.1.1 Pengambilan Darah.....	20
3.5.1.2 Pemeriksaan SGOT dan SGPT serum.....	20
3.5.2 Bahan	21
3.5.2.1 Perlakuan	21
3.5.3.2 Pemeriksaan SGOT dan SGPT.....	21
3.5.3 Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam	21
3.5.4 Uji Fitokimia Madu.....	22
3.5.5 Persiapan Hewan Coba	23
3.5.6 Pemberian Perlakuan.....	24
3.5.7 Pengambilan Sampel Darah	24
3.5.8 Analisis SGOT dan SGPT serum.....	25
3.5.8.1 SGOT serum	25
3.5.8.2 SGPT serum.....	26
3.6 Pengolahan dan Analisis Data.....	26
3.7 Alur Penelitian	28
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Hasil Penelitian	29
4.2 Pembahasan	32
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	35
5.1 Kesimpulan	35
5.2 Saran	35
DAFTAR PUSTAKA.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Organ Hati	6
Gambar 2.2 Bagian Organ Hati.....	6
Gambar 2.3 Histologi Hati	8
Gambar 2.4 Metabolisme Parasetamol	10
Gambar 2.5 Kerangka Teori.....	14
Gambar 2.6 Kerangka Konsep	15
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	28

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	16
Tabel 3.2 Waktu penelitian	18
Tabel 3.3 Analisis SGOT serum	25
Tabel 3.4 Analisis SGPT serum	26
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr dan Madu Trigona Secara Kualitatif.....	29
Tabel 4.2 Rerata Kadar SGOT dan SGPT Pada Kelompok Penelitian	30
Tabel 4.3 Hasil Uji Normalitas Kadar SGOT dan SGPT Kelompok KN, KP, P1 dan P2.....	30
Tabel 4.4 Hasil <i>uji Bonferroni</i> kadar SGOT kelompok KN, KP, P1 dan P2...31	
Tabel 4.5 Hasil <i>uji Bonferroni</i> kadar SGPT kelompok KN, KP, P1 dan P2... 31	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	39
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian	40
Lampiran 3. Perhitungan Dosis Madu Sidr, Madu Trigona dan Minyak Jintan Hitam Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus	41
Lampiran 4. Perhitungan Dosis Parasetamol Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus	43
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi USU	45
Lampiran 6. Hasil Uji Fitokimia	46
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian Kepada UPT Laboratorium Kesehatan Daerah	47
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT	48
Lampiran 9. Dokumentasi	49
Lampiran 10. Proses Data SPSS	52
Lampiran 11. Daftar Riwayat Hidup	56
Lampiran 12. Artikel Publikasi	58

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parasetamol atau *acetaminophen* adalah antipiretik dan anti nyeri untuk derajat ringan dan sedang yang sering digunakan oleh masyarakat. Pada tahun 1955 parasetamol sudah tersedia dalam formulasi tunggal atau kombinasi dengan zat lain. Biasanya ketika rasa sakit makin parah parasetamol digunakan sebagai analgesik tambahan yang dikombinasikan dengan opioid.¹ Sekitar 60 tahun setelah diperkenalkannya parasetamol di Inggris ternyata parasetamol memiliki kemampuan untuk menyebabkan hepatotoksistas pada dosis yang berlebihan.²

Metabolisme parasetamol membentuk senyawa NAPQI (*N-asetil-benzokuinon*) yang menyebabkan hepatotoksistas. NAPQI dipengaruhi oleh jumlah dosis parasetamol yang dikonsumsi. Jika parasetamol dikonsumsi dalam jumlah yang tinggi atau tidak tepat maka akan terjadi penumpukan NAPQI yang merupakan radikal bebas dan bersifat toksik pada hepar.³

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*) merupakan enzim yang berhubungan dengan parenkim sel hati. Biasanya pemeriksaan enzim SGOT dan SGPT menjadi indikasi adanya gangguan pada hati.⁴ Berdasarkan *American Association for The Study of Liver Disease* (AASLD) parameter untuk menentukan ada atau tidak kerusakan hati yaitu adanya peningkatan kadar SGPT tiga kali lipat diatas nilai normal dan peningkatan kadar SGOT.⁵

Minyak jintan hitam atau *Nigella sativa oil* (NSO) mengandung banyak komponen aktif terutama *thymoquinone* yang memiliki manfaat untuk mengatasi toksistas yang disebabkan oleh bahan kimia.⁶ Berbagai penelitian telah dilakukan pada hewan coba untuk membuktikan efek hepatoprotektor minyak jintan hitam, namun terlihat dosis dan lama pemakaian masih berbeda-beda, dan zat yang diinduksikan juga berbeda-beda. Seperti induksi CCL4 (*Carbon tetrachloride*) 1ml/kgbb kemudian di berikan minyak jintan hitam 1ml/kgbb setiap hari selama 4

minggu,⁷ diinduksi parasetamol 750mg/kgbb/hari dan diberikan minyak jantan hitam 1ml/kgbb/hari selama 7 hari,⁸ diinduksi parasetamol 500mg/kgbb selama 3 hari pertama kemudian diberikan minyak jantan hitam 1ml/kgbb selama 21 hari selanjutnya.² Seluruh penelitian diatas dilakukan percobaan pada hewan coba tikus dan hasil seluruh penelitian menyatakan minyak jantan hitam efektif melindungi dari hepatotoksisitas. Pada penelitian lain juga menyebutkan pemberian jantan hitam pada tikus dengan dosis yang berbeda yaitu 0,1 g/kgbb sebagai dosis normal, 0,01 g/kgbb sebagai dosis rendah dan 1,0 g/kgbb sebagai dosis tinggi di dalam pakan tikus berupa *pellet* selama 28 hari. Dari hasil penelitian menyatakan dari ketiga dosis tersebut kadar SGPT dan SGOT dalam batas normal dan tidak ada tanda efek toksisitas pada fungsi hati. Sehingga disimpulkan minyak jantan hitam sampai dosis 1 mg/kgbb aman di konsumsi.⁹

Madu memiliki sifat antibakteri, anti inflamasi, nefroprotektif dan anti oksidan yang sangat baik untuk melindungi dari radikal bebas. Pada penelitian sebelumnya dilakukan percobaan pada tikus yang diberikan madu sidr dengan dosis 1 g/kg/hari yang dilarutkan di dalam *distilled water* 1 ml/kg selama 28 hari dan diberikan parasetamol 1 g/kg di hari ke 28. Dari hasil penelitian, madu sidr secara signifikan menurunkan kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi parasetamol.¹⁰ Pada penelitian lainnya, tikus diberikan madu trigona dengan dosis yang berbeda yaitu 3,7 ml/kgbb dan 7,4 ml/kgbb. Perlakuan ini dilakukan selama 21 hari yang pada hari ke 18 diberikan cisplatin 8 mg/kgbb secara intraperitoneal. Dari hasil penelitian, madu Trigona secara signifikan menurunkan kadar MDA (*malondialdehyde*) pada tikus yang diinduksi cisplatin. MDA adalah salah satu marker dari peroksidasi lipid yang memproduksi radikal bebas.¹¹

Uji efektivitas kombinasi minyak jantan hitam dan madu sidr sebelumnya sudah dilakukan. Tikus diberikan madu sidr 1 g/kg/hari yang dilarutkan dengan *distilled water* dan minyak jantan hitam 2 ml/kg/hari selama 28 hari kemudian diberikan parasetamol 1 g/kg pada hari ke 28. Dari hasil penelitian, kombinasi madu sidr dan minyak jantan hitam efektif menurunkan SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi parasetamol.¹⁰ Pada uji efektivitas kombinasi minyak jantan hitam

dan madu trigona dilakukan dengan dosis yang bervariasi. Dosis pertama diberikan minyak jintan hitam 1 ml/kg dan madu trigona 3,7 ml/kg. Dosis kedua diberikan minyak jintan hitam 1 ml/kg dan madu trigona 7,4 ml/kg. Dosis ketiga diberikan minyak jintan hitam 2 ml/kg dan madu trigona 3,7 ml/kg dan dosis keempat diberikan minyak jintan hitam 2 ml/kg dan madu trigona 7,4 ml/kg. Dosis kombinasi diberikan selama 21 hari dan pada hari ke 18 diberikan cisplatin 8 mg/kg secara intraperitoneal. Dari hasil penelitian, seluruh dosis kombinasi diatas terbukti memiliki efek protektif yang baik namun dosis minyak jintan hitam 2 ml/kg dan madu Trigona 3,7 ml/kg yang memiliki efek protektif paling baik dengan indikasi kadar MDA paling rendah dengan pemberian dosis paling kecil.¹¹

Madu sidr adalah madu jenis monoflora yang diproduksi oleh lebah *Apis mellifera* yang nektarnya berasal dari pohon bidara (*sidr tree*) dengan nama latin *Ziziphus spina-christi*. Sedangkan madu trigona adalah madu dengan jenis multiflora yang diproduksi oleh lebah *Trigona sp.* Dari hasil studi, madu trigona memiliki kadar air 30,80-33,67% dan madu sidr memiliki kadar air 14,52-19,16%.^{12,13} Berdasarkan standarisasi International Honey Commission (IHC) komposisi kadar air dari madu secara keseluruhan yaitu kurang dari 20%. Sehingga madu trigona masih belum masuk kualifikasi dari IHC.¹³

Berdasarkan perbedaan jenis madu yang digunakan untuk dikombinasikan dengan minyak jintan hitam, maka peneliti ini mengetahui apakah penggunaan madu trigona lebih efektif dibandingkan madu sidr sebagai kombinasi minyak jintan hitam terhadap hepatoprotektor pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah penggunaan madu trigona yang diperoleh dari Kalimantan Barat lebih efektif dibandingkan dengan madu sidr dari Arab Saudi, sebagai kombinasi minyak jintan hitam terhadap hepatoprotektor tikus wistar yang di induksi parasetamol.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah penggunaan madu trigona yang diperoleh dari Kalimantan Barat lebih efektif dibandingkan dengan madu sidr dari Arab Saudi sebagai kombinasi minyak jintan hitam terhadap hepatoprotektor tikus wistar yang di induksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah :

- a. Untuk mengetahui efek hepatoprotektor kombinasi antara minyak jintan hitam dan madu trigona dari Kalimantan Barat pada tikus wistar yang di induksi parasetamol.
- b. Untuk mengetahui efek hepatoprotektor kombinasi antara minyak jintan hitam dan madu sidr dari Arab Saudi pada tikus wistar yang di induksi parasetamol.
- c. Untuk mengetahui hasil uji fitokimia dari minyak jintan hitam, madu trigona dan madu sidr.

1.4 Manfaat Penelitian

Dapat menambah pengetahuan dan wawasan mengenai pengaruh minyak jintan hitam dan madu sebagai hepatoprotektor pada tikus wistar yang diinduksi paracetamol. Selain itu, dengan adanya penelitian ini juga diharapkan minyak jintan hitam dan madu dapat dimanfaatkan sebagai pengembangan obat alami, khususnya untuk pengembangan madu asal Indonesia untuk meningkatkan produk dalam negeri sebagai obat hepatoprotektor.

1.5 Hipotesis

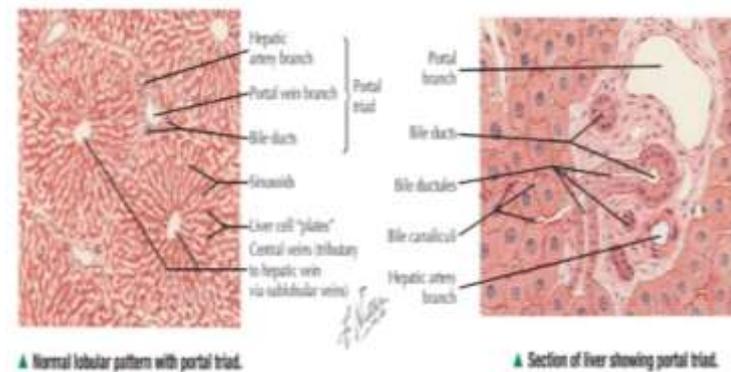
Ha: Pemberian kombinasi minyak jintan hitam dan madu trigona dari Kalimantan Barat lebih efektif dibandingkan dengan pemberian minyak jintan

hitam dan madu sidr dari Arab Saudi sebagai hepatoprotektor pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol.

H0: Pemberian kombinasi minyak jintan hitam dan madu trigona dari Kalimantan Barat tidak lebih efektif dibandingkan dengan pemberian minyak jintan hitam dan madu sidr dari Arab Saudi sebagai hepatoprotektor pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol.

2.1.2 Histologi Hepar

Sel-sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, sel makrofag yang disebut sebagai sel kupffer, dan sel ito (sel penimbun lemak dan vitamin A). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hati. Sinusoid hati merupakan saluran darah yang berliku-liku dan melebar, memiliki diameter yang tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh (sel endotel berfenestrata). Struktur yang berliku-liku memungkinkan pertukaran zat yang efisien antara hepatosit dan darah. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel kupffer yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau sel ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung. Pada hati terdapat aliran darah yang dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatic. Asinus hepatic memiliki bentuk seperti buah *berry*, berada di traktus portal. Asinus ini terletak di antara dua atau lebih venula hepatic terminal, dimana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus hepatic terbagi menjadi 3 zona: zona 1 terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, sedangkan zona 3 terletak paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Zona 2 atau zona intermediet berada diantara zona 1 dan 3. Zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik.¹⁵



Gambar 2.3 Histologi Hati¹⁵

2.1.3 Fisiologi Hepar

Hepar adalah organ metabolik terbesar dan terpenting dalam tubuh. Adapun fungsi hati antara lain :

1. Untuk metabolisme nutrien utama yaitu karbohidrat, protein, dan lemak setelah zat-zat ini dicerna dari saluran cerna.
2. Mendetoksifikasi zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lain.
3. Membentuk protein plasma, termasuk protein yang dibutuhkan untuk pembekuan darah yang mengangkut hormon steroid dan tiroid serta kolesterol dalam darah, dan angiotensinogen.
4. Menyimpan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan banyak vitamin.
5. Mengaktifkan vitamin D yang dilakukan hati bersama ginjal.
6. Mengeluarkan bakteri dan sel darah merah tua.
7. Menyekresi hormon trombopoietin, hepsidin, faktor pertumbuhan mirip insulin-1.
8. Memproduksi protein fase akut yang penting dalam inflamasi.
9. Mengeskresi kolesterol dan bilirubin.¹⁶

2.1.4 SGPT dan SGOT

SGPT (*Serum Glutamat Piruvat Transaminase*) merupakan biomarker utama yang sering digunakan untuk mengetahui hepatotoksisitas. SGPT merupakan enzim hati yang berperan dalam metabolisme asam amino dan glukoneogenesis. Enzim ini mengkatalis transfer reduksi kelompok amino dari alanin menjadi alfa ketoglutarate yang menghasilkan glutamat dan piruvat. Peningkatan kadar enzim ini terjadi jika adanya kerusakan hepatosit. SGOT (*Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase*) adalah enzim hati yang membantu dalam produksi protein. SGOT mengkatalisis transfer reduksi kelompok amino dari aspartat menjadi alfa-ketoglutarat untuk menghasilkan oksaloasetat dan glutamat. SGOT selain ditemukan di hati juga ditemukan pada organ lain seperti jantung, otot, otak dan ginjal. Kerusakan pada jaringan yang terjadi pada organ-organ tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar SGOT dalam darah. SGOT dapat dijadikan biomarker untuk nekrosis pada sel hepatosit, namun SGOT merupakan enzim yang kurang spesifik karena terdapat pada organ-organ lain seperti otak, jantung, dan ginjal. Rasio perbandingan antara SGOT dan SGPT dapat dijadikan untuk membedakan kerusakan pada hati dengan kerusakan pada organ lain.⁴ Kadar SGPT normal pada tikus wistar jantan adalah 25-55 IU/L dan kadar SGOT 60-300 IU/L.¹⁷

2.2 Parasetamol

2.2.1 Definisi Parasetamol

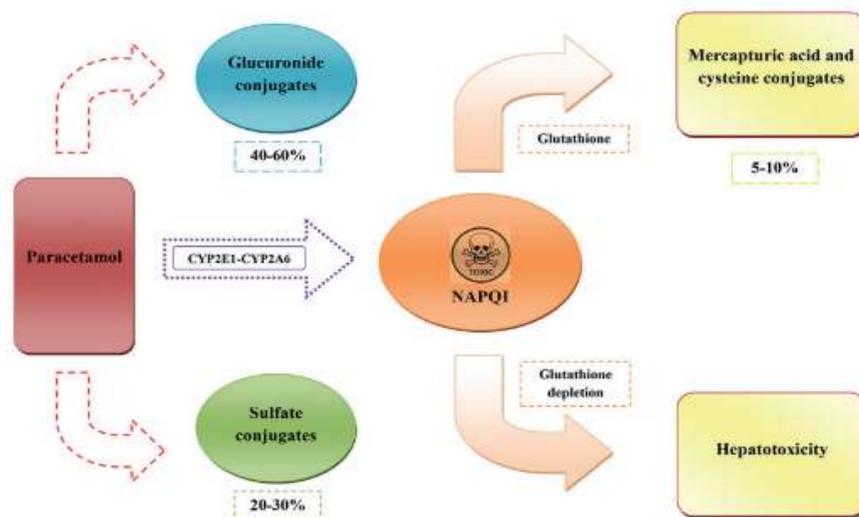
Parasetamol atau *acetaminophen* adalah antipiretik dan anti nyeri yang sudah sangat sering digunakan. Pada tahun 1955 parasetamol sudah tersedia dalam formulasi tunggal atau kombinasi dengan zat lain. Sesuai indikasi dari WHO (*World Health Organization*) obat ini dapat digunakan dalam tiga tahapan intensitas nyeri. Menjadi obat utama yang diresepkan untuk nyeri yang ringan, dapat digunakan bersama dengan obat analgesik non-steroid juga untuk mengobati nyeri dengan intensitas sedang.¹

2.2.2 Mekanisme Kerja Parasetamol

Mekanisme kerja parasetamol belum sepenuhnya diklarifikasi, tetapi sekarang secara umum diterima bahwa ia menghambat COX-1 (*Cyclooxygenase-1*) dan COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) melalui metabolisme oleh fungsi peroksidase dari isoenzim. Ini mengakibatkan penghambatan pembentukan radikal fenoksil dari residu tirosin kritis, yang penting untuk aktivitas sintesis COX-1 dan COX-2 dan PG (*prostaglandin*).¹⁸

2.2.3 Pengaruh Parasetamol Terhadap Hepar

Setelah parasetamol diberikan secara oral, parasetamol akan cepat diserap oleh usus karena keasaman dan kelarutan lemaknya yang lemah. Pada hati parasetamol akan di konversikan oleh CYP2E1, CYP2A6 (*Cytochrome P450 isoforms*) menjadi NAPQI (*N-acetyl-para-benzo-quinone imine*). Ketika mengonsumsi parasetamol dalam jumlah yang banyak maka konsentrasi NAPQI juga akan meningkat dan dapat menyebabkan toksisitas.¹



Gambar 2.4 Metabolisme Parasetamol¹

2.3 Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa* oil)

Nigella sativa L. (*N. sativa*) juga dikenal sebagai jintan hitam, adalah tanaman yang tumbuh di negara-negara Mediterania, Asia Selatan dan Barat Daya, dan dikenal karena kandungan senyawa bioaktifnya (yaitu tokoferol, vitamin A dan C, β - karoten).¹⁹ Minyak jintan hitam mengandung antioksidan yaitu *thymoquinone*, yang memiliki efek penghambatan pertumbuhan terhadap berbagai sel kanker melalui penghambatan sintesis DNA dan induksi siklus henti sel. *Nigella sativa* berperan sebagai antiinflamasi analgesik, antidiabetik, dan efek antihistamin, dan kemampuan untuk meringankan diabetes, penyakit pernapasan, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, dan Parkinson's disease.⁷ Minyak jintan hitam juga mengandung alkaloid (*nigelllicines* dan *nigelledine*), saponin (*alpha-hederin*), flavonoid, protein, asam lemak, dan banyak lainnya, yang memiliki efek positif dalam pengobatan pasien dengan penyakit yang berbeda.⁶ Ketika parasetamol di konsumsi dalam waktu lama dan dosis yang tidak tepat dapat meningkatkan kadar NAPQI yaitu hasil metabolisme parasetamol dalam tubuh yang jika kadarnya berlebihan menjadi toksisitas. Tubuh memiliki sistem pertahanan berupa antioksidan yang sangat penting untuk melawan radikal bebas. Ketika kadar NAPQI tinggi dalam tubuh aktivitas pertahanan antioksidan ini termasuk GSH (*glutathione*) dan SOD (*superoxide dismutase*) menjadi inaktif. Sehingga kadar NAPQI dapat makin bertambah dan menyerang *biological molecules* seperti DNA, protein dan phospholipids yang dapat mengarah terjadinya peroksidasi lipid dan menurunnya aktivitas antioksidan dalam tubuh. Kandungan antioksidan pada minyak jintan hitam dapat meningkatkan sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh dan dapat menyerang radikal bebas ataupun menghambat terjadinya peroksidasi lipid.² Menurut hasil penelusuran peneliti dosis minyak jintan hitam 1ml/kgbb sudah terbukti dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada induksi parasetamol dengan dosis 500mg/kgbb.² Dari sini kita dapat menyimpulkan bahwa kadar antioksidan minyak jintan hitam sangat tinggi dan bermanfaat untuk melindungi hati dari hepatotoksitas.

2.4 Madu

Madu adalah cairan dengan berbagai manfaat yang disiapkan oleh lebah dari nektar berbagai tanaman. Madu sangat umum digunakan sebagai obat herbal di seluruh dunia untuk berbagai masalah kesehatan. Menurut penelitian madu banyak sekali mengandung vitamin mineral. Madu juga mengandung *gluconolactone* dan *gluconic acid* yang berfungsi mengatur kadar pH. Kandungan H₂O₂ pada madu juga membantu aktivitas mikrobial madu. Madu juga dikenal sebagai suplemen yang baik untuk mengontrol tukak lambung dan sebagai antioksidan.²⁰ Madu mengandung banyak komponen aktif diantaranya *phenolic acids*, flavonoids, *ascorbic acid*, *tocopherol*, vitamin, dan enzim antioksidan yaitu *Glutathione* (GSH), *Glutathione Peroxidase* (GPx), *Catalase* (CAT) dan *Superoxide Dismutase* (SOD). Semua bahan aktif bekerja dengan meredam dan mengikat radikal bebas serta menghambat terbentuknya radikal bebas sehingga dapat melindungi hati dari hepatotoksisitas.²¹ Namun dari penelusuran peneliti terdapat penelitian yang menyatakan ketika madu dan minyak samin dikonsumsi secara bersamaan dan dosis yang sama ditemukan hasil adanya peningkatan radikal bebas yang artinya dapat menimbulkan efek hepatotoksisitas. Hal ini terjadi karena kombinasi keduanya menyebabkan terbentuknya *amadori product* yang menandakan adanya proses inflamasi yang terjadi.²² Secara khusus, komposisi madu ditentukan berdasarkan asal nektar madu dan jenis lebah yang mengsekresikan madu. Atas dasar ini madu dikelompokkan sebagai monofloral dan multifloral. Monofloral adalah madu yang nektarnya berasal dari satu jenis tanaman sedangkan multifloral adalah madu yang nektarnya berasal dari beberapa jenis tanaman.²³

2.4.1 Madu Sidr

Madu Sidr adalah madu jenis monoflora yang biasa ditemukan di area gurun pasir Yaman, Arab Saudi dan Pakistan. Madu sidr diproduksi oleh lebah *Apis mellifera* yang nektarnya berasal dari pohon bidara (*sidr tree*) dengan nama latin *Ziziphus spina-christi*. Dari hasil studi madu Sidr memiliki kemampuan sebagai antimikroba, imunomodulator dan antikanker terhadap sel HepG2.²⁴ Madu Sidr

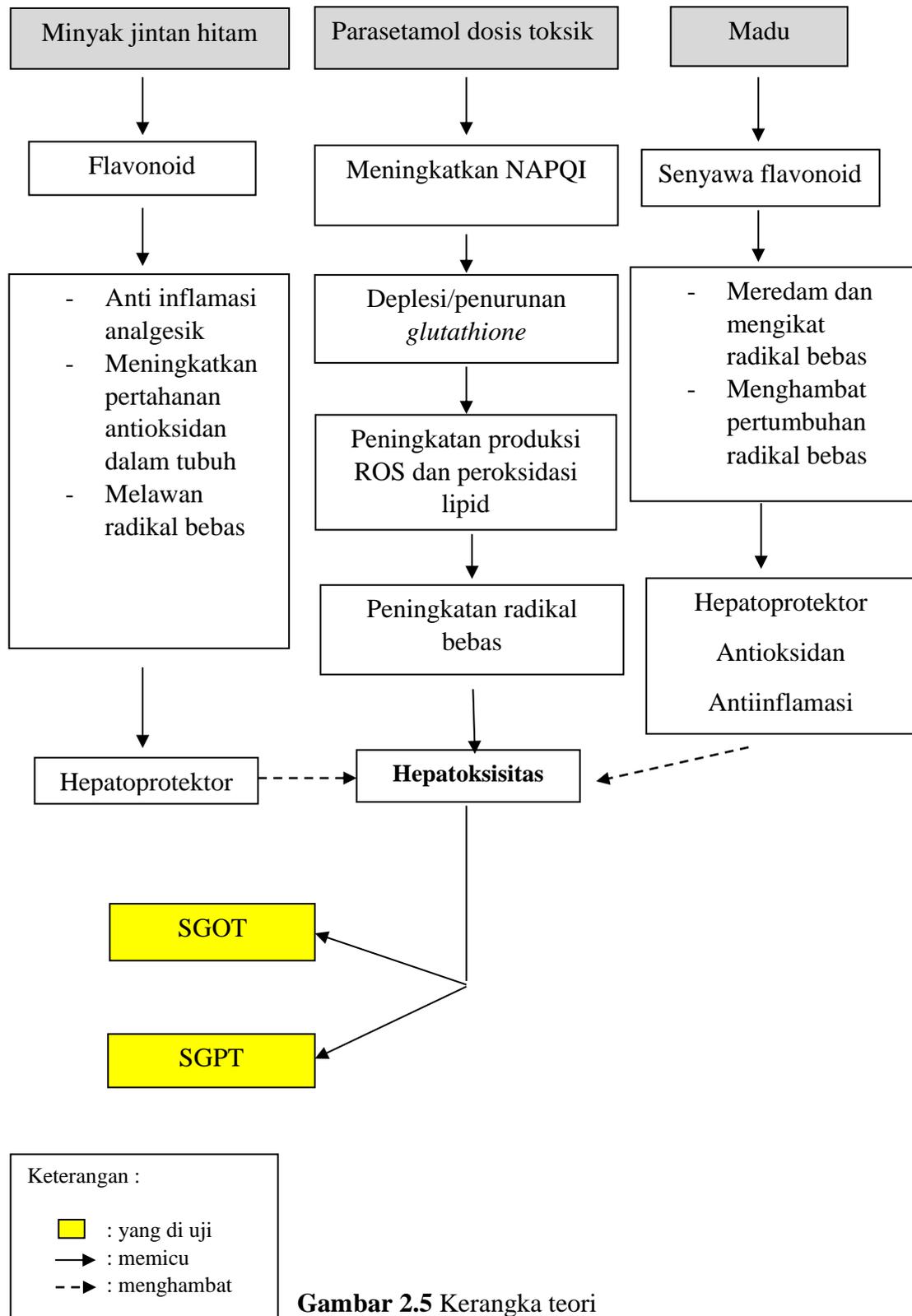
memiliki sifat fisikokimia dengan kandungan air 14,52-19,16%, pH 4,47-4,58, berat jenis 1,44-1,49, fruktosa 38,67-40,16%, glukosa 26,88-30,25%, maltosa 1,85-3,29%, tidak dijumpai sukrosa, *Hidroksimetilfurfural* 3,85-4,55 mg/kg, *electrical conductivity* 1,79 mS/cm. Aktivitas antioksidan DPPH (*1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl*) 91,64% serta vitamin larut air seperti vitamin B3, vitamin B6, vitamin B12 dan asam askorbat.^{13,25}

Karakteristik kandungan yang terdapat dalam madu ditentukan oleh kondisi geografis, asal botani, sumber nektar dan iklim. Kandungan tertentu yang telah diusulkan sebagai kriteria untuk mengetahui kualitas madu oleh komisi madu internasional (IHC) yaitu dinilai dari kadar air, konduktivitas listrik, gula pereduksi (fruktosa dan glukosa), kandungan sukrosa, *free acidity*, kandungan abu, aktivitas diastase dan invertase, kandungan *Hidroksimetilfurfural*, kandungan prolin dan berat jenis.^{13,25}

2.4.2 Madu Trigona

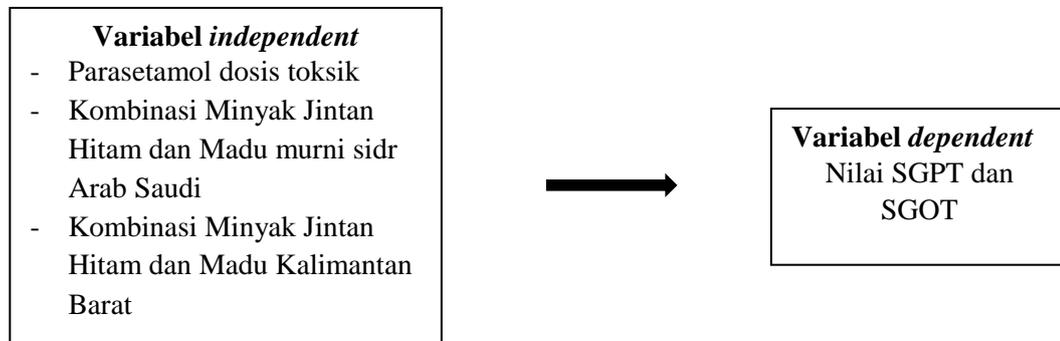
Madu trigona adalah madu jenis multifloral yang diproduksi oleh lebah *Trigona sp.* Dari hasil studi membuktikan bahwa madu trigona memiliki efek antimikroba, antikanker dan antidiabetik yang lebih baik dibandingkan madu yang dihasilkan genus *Apis*, dan memiliki kadar antioksidan yang lebih tinggi sehingga dikaitkan dengan efek hepatoprotektif dan kardioprotektif.^{26,27} Secara kuantitatif madu trigona memiliki kadar air yang tinggi namun kadar total karbohidrat serta kadar gulanya sedikit lebih rendah, sedangkan madu yang dihasilkan oleh genus *Apis* mempunyai campuran rasa manis dan asam, aroma yang khas dan warna yang lebih cerah.²⁸ Madu trigona memiliki sifat fisikokimia dengan kandungan air 30,80-33,67%, pH 3,05-4,55, kandungan pereduksi gula pada madu trigona 55-86%, glukosa 8,20-30,98, fruktosa 31,11-40,20, sukrosa 0,31-1,26%, tidak dijumpai maltosa, *electrical conductivity* 0,49-9,77mS/cm, *Hidroksimetilfurfural* 8,80-69mg/kg, dan *ash content* 0,01-0,12. Dan terdapat vitamin A, vitamin C, vitamin E, kalsium, magnesium dan zink.^{26,29}

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<i>Independent</i>				
Parasetamol murni (kontrol positif)	Parasetamol (acetaminophen (APAP, <i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -aminophenol) yang dibeli dari supplier.	Timbangan digital	Rasio	Dosis gr/kgBB. ³⁰
Minyak Jintan Hitam	Minyak Jintan Hitam yang dibeli dan teregistrasi BPOM	Timbangan digital	Rasio	Dosis ml/kgBB. ^{10,11}
Madu sidr	Madu yang dibeli dan teregistrasi BPOM	Timbangan digital	Rasio	Dosis gr/kgBB ¹⁰
Madu trigona	Madu yang dibeli dari apotek yang sudah teregistrasi BPOM	Timbangan digital	Rasio	Dosis ml/kgbb ¹¹

<i>Aquadest</i> (kontrol negatif)	<i>Aquadest</i> merupakan air murni hasil destilasi	Gelas ukur	Rasio	1	ml/kgbb/hari ¹⁰
<i>Dependent</i>					
<i>Serum glutamic-pyruvic transaminase</i> (SGPT)	Diproduksi di hati. Biomarker utama untuk mengetahui hepatotoksitas	Spektrofotome ter	Rasio	Rerata	kadar SGPT
<i>Serum glutamic-oxaloacetic transaminase</i> (SGOT)	Diproduksi di hati, jantung, otot, otak dan ginjal. Dapat dijadikan biomarker hepatotoksitas namun kurang spesifik	Spektrofotome ter	Rasio	Rerata	kadar SGOT

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan desain *post test only group* dengan menggunakan hewan coba tikus wistar (*Rattus novergicus*) dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok Kontrol Negatif (KN), Kontrol Positif (KP) dan dua Kelompok Perlakuan (P1 dan P2).

KN : Aquadest 1ml/kgbb/hari selama 28 hari¹⁰

KP : Parasetamol 2 g/kg diberikan pada hari ke 28³⁰

P1 : Minyak jintan hitam 2 ml/kgbb/hari + Madu Sidr 1 gr/kgbb/hari selama 28 hari¹⁰ + Parasetamol 2 gr/kg diberikan pada hari ke 28³⁰

P2 : Minyak jintan hitam 2 ml/kgbb/hari + Madu Trigona Kalimantan Barat 7,4 ml/kgbb/hari selama 28 hari¹¹ + Parasetamol 2 gr/kg diberikan pada hari ke 28³⁰

3.3 Tempat dan Waktu

3.3.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL, Laboratorium PK, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medan dan penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober sampai November tahun 2021.

3.3.2 Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu penelitian

NO	Jenis Kegiatan	2021					2022	
		Bulan						
		7	8	9	10	11	12	1
1	Studi literatur	■	■	■	■			
2	Mempersiapkan alat dan bahan penelitian	■	■	■	■			
3	Aklimatisasi hewan coba			■	■	■		
4	Eksperimen				■	■	■	
5	Pemeriksaan hasil eksperimen				■	■	■	
6	Analisa data					■	■	■
7	Penyusunan laporan						■	■

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

Adapun kriteria inklusi :³¹

1. Tikus jantan
2. Umur 8-12 minggu
3. Berat badan 150-200 g
4. Kondisi fisik sehat dan aktif
5. Tidak tampak kelainan fisik (anatomi)
6. Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

Adapun kriteria eksklusi :³¹

1. Timbul kecacatan fisik (luka dan atau patah tulang) selama percobaan
2. Tikus yang mati saat proses adaptasi

Pengambilan sampel dilakukan dengan rumus *Federer*.³¹

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

dengan;

t = kelompok perlakuan (4 kelompok)

n = jumlah sampel tiap kelompok

Sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah :

$$(4-1)(n-1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq 6$$

Berdasarkan rumus *Federer* diatas, maka total sampel adalah 28 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 6 tikus dan ditambahkan masing-masing kelompok 1 tikus cadangan apabila dalam penelitian tikus wistar jantan tiba-tiba mati saat percobaan dilakukan, maka dibutuhkan tikus tambahan.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Dalam penelitian ini digunakan teknik observasi eksperimen, menggunakan hewan coba sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian, dimana sampel yang merupakan 28 ekor tikus jantan yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi 7 ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum ad libitum. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal.

Sebelum penelitian di mulai, tikus dikarantina selama 6 hari. Selanjutnya diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 28 hari. Kemudian pada hari terakhir minggu ke-4 diberikan parasetamol oral dosis toksik 2g/kgBB dan sehari setelah itu dilakukan pengambilan darah untuk dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT serum.

3.5.1 Alat

1. Kandang tikus
2. Wadah pakan standar
3. Wadah air untuk minum
4. Sarung tangan steril
5. Masker
6. Timbangan digital
7. Sonde

3.5.1.1 Pengambilan Darah

1. Tabung sampel untuk kimia darah
2. Minor set
3. Spuit 3cc

3.5.1.2 Pemeriksaan SGOT dan SGPT serum

1. Pipet otomatis
2. Tabung reaksi
3. Inkubator

4. Spektrofotometer

5. Vortex

6. Sentrifuge

3.5.2 Bahan

3.5.2.1 Perlakuan

1. Tikus jantan galur *Wistar*

2. Makanan dan minuman tikus

3. *Aquadest*

4. Kertas label

5. Parasetamol

6. Minyak jintan hitam (*Nigella sativa oil*)

7. Madu murni Sidr

8. Madu Trigona

3.5.2.2 Pemeriksaan SGOT dan SGPT

1. Sampel serum

2. Reagent 1 pemeriksaan SGOT Erba (L- Aspartate 320 mmol/L)

3. Reagent 2 pemeriksaan SGOT Erba (2- Oxoglutarate 65 mmol/L)

4. Reagent 1 pemeriksaan SGPT Erba (L- Alanine 700 mmol/L)

5. Reagent 2 pemeriksaan SGPT Erba (2- Oxoglutarate 85 mmol/L)

6. *Aquadest*

3.5.3 Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam

- a. Uji Flavonoid

Sebanyak 4 ml sampel (madu dan minyak jintan hitam) dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambahkan 1,5 ml metanol 50% dan dipanaskan. Selanjutnya ditambahkan serbuk Mg dan 5-6 tetes HCl. Terbentuknya warna merah atau orange menandakan adanya senyawa flavonoid.³²

b. Uji Saponin

Sebanyak 2 ml sampel (madu dan minyak jintan hitam) dilarutkan dalam 2 ml air dan dikocok kuat-kuat hingga terbentuk buih selama kurang dari 10 menit setinggi 1-10 cm. Pada saat penambahan 1 tetes HCl 2 N buih tidak hilang.³²

c. Uji Tanin

Sebanyak 1 ml sampel (madu dan minyak jintan hitam) ditambahkan 3-4 tetes larutan FeCl₃ 10%. Apabila terbentuknya warna biru atau hijau menunjukkan adanya kandungan tanin.³²

d. Uji Terpenoid

Sebanyak 2 ml sampel (madu dan minyak jintan hitam) ditambahkan 2 ml kloroform, kemudian ditambahkan H₂SO₄ sebanyak 3 ml. Terbentuknya warna coklat kemerahan menunjukkan adanya terpenoid.³²

3.5.4 Uji Fitokimia Madu

a. Uji Alkaloid

Sampel madu sebanyak 2 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dilarutkan dengan 6 mL aquades. 3 mL larutan dipipet ke dalam tabung reaksi lain dan ditambahkan 0,3 mL HCl 2N. Larutan dipanaskan dalam air mendidih selama 3 menit kemudian dibiarkan dingin. Larutan dipindahkan ke dalam tiga tabung reaksi masing-masing 1mL. Tambahkan 2 tetes pereaksi Dragendorff, pereaksi Mayer, dan pereaksi Wagner ke dalam masing-masing tabung reaksi. Hasil positif ditunjukkan oleh endapan merah untuk alkaloid dengan pereaksi Dragendorff, endapan putih untuk alkaloid dengan pereaksi Mayer, dan endapan merah kecoklatan untuk alkaloid dengan pereaksi Wagner.³³

b. Uji Triterpenoid dan Steroid

Sampel madu sebanyak 2 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dilarutkan dengan 6 mL aquades. Dipipet 1 mL larutan masukkan ke dalam tabung reaksi lain dan ditambahkan 1 mL metanol. Sekitar 2-3 tetes larutan

dipindahkan ke dalam plat dan dititiasi dengan 2 tetes asetat anhidrat dan 2 tetes asam sulfat. Adanya triterpenoid ditunjukkan dengan warna merah atau jingga, sedangkan adanya steroid ditunjukkan dengan warna biru kehijauan.³³

c. Uji Flavonoid

Sebanyak 2 mL sampel madu dilarutkan dengan 6 mL aquades dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Dipipet 1 mL larutan dan ditambahkan 1 mL etanol dan dipanaskan selama lima menit di dalam tabung reaksi. Beberapa tetes HCl pekat ditambahkan dan dilanjutkan dengan 0,025 g Mg. Hasil positif ditunjukkan dengan munculnya warna merah tua (magenta) dalam waktu 3 menit.³³

d. Uji Tanin

Sampel madu sebanyak 1 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dilarutkan dengan 3 mL akuades. Tiga tetes larutan dipindahkan ke dalam plat dan dititiasi dengan 2-3 tetes larutan FeCl₃ 1%. Hasil positif ditunjukkan dengan warna biru tua atau hitam kehijauan.³³

e. Uji Saponin

Sampel madu sebanyak 2 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan dilarutkan dengan 6 mL aquades, dipanaskan selama 2-3 menit atau dikocok selama 10 menit, dan didinginkan selama 15 menit, dikocok kuat-kuat kemudian ditambahkan 2 tetes HCl. Jika terbentuk busa yang stabil maka sampel positif mengandung saponin.³³

3.5.5 Persiapan Hewan Coba

1. Dua puluh delapan ekor tikus jantan galur *Wistar* dimasukkan ke dalam kandang, masing-masing berisi 7 ekor tikus.
2. Kandang diberi lampu, ditempatkan pada ruangan dengan ventilasi yang baik, cukup cahaya, tenang, suhu diatur pada suhu kamar 25° C.
3. Tikus diberi makan dan minuman secara *ad libitum*. Setiap harinya tikus diberi makan pakan kering berbentuk pelet dan diberi minum air *aquadest*.

3.5.6 Pemberian Perlakuan

1. Seluruh tikus jantan (dua puluh delapan) yang telah di isolasikan selama 6 hari, lalu dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, setiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Masing-masing tikus diberi label pada ekornya sesuai kelompoknya menggunakan spidol tahan air.
2. Kelompok negatif (KN) adalah kelompok normal dan hanya diberikan diet standar ditambah *aquadest* 1 ml/kgBB/hari.
3. Kelompok positif (KP) diberi diet standar dengan parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28 penelitian.³⁰
4. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi diet standar ditambahkan minyak jantan hitam dengan dosis 2mL/kgBB/hari ditambahkan madu murni sidr dengan dosis 1g/kgbb/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28.^{10,30}
5. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberi diet standar ditambahkan minyak jantan hitam dengan dosis 2mL/kgBB/hari ditambahkan madu trigona dengan dosis 7,4 mL/kgBB/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28.^{11,30}
6. Selama perlakuan tikus diperlakukan dengan sebaik-baiknya, diusahakan agar bebas stress, leluasa bergerak dan diberikan makanan standar dan minuman setiap hari secara ad libidum.
7. Perlakuan dilaksanakan selama 28 hari, kemudian darah tikus diambil pada sehari setelah pemberian parasetamol.

3.5.7 Pengambilan Sampel Darah

1. Pada tikus dilakukan dekapitasi leher.
2. Setelah tikus teranastesi maka dilakukan insisi di dada, dan dibuka bagian jantung, setelah jantung terlihat maka darah diambil dari jantung dengan spuit 3 cc, sebanyak 2 cc.
3. Darah ditampung dalam tabung kimia, lalu diletakkan miring 45⁰ dan dibiarkan membeku pada suhu kamar.

4. Selanjutnya dilakukan *sentrifuge* untuk mendapatkan serum dengan kecepatan 3000 rpm selama 10-15 menit.

3.5.8 Analisis SGOT dan SGPT serum

3.5.8.1 SGOT serum

Tabel 3.3 Analisis SGOT serum

	Blank	Std./Cal.	Sampel
Reagent 1	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Sampel	-	-	100 µl
Std./Cal.	-	100 µl	-

Dicampur menggunakan *vortex* lalu di inkubasi selama 5 menit.

Reagent 2	250 µl	250 µl	250 µl
-----------	--------	--------	--------

Dicampur lalu baca absorbansi setelah 1 menit, hitung dengan *stopwatch* kembali setelah 1,2,3 menit kemudian baca absorbansi kembali.

$$\text{SGOT serum (U/L)} = \frac{\Delta A/\text{menit sampel}}{\Delta A/\text{menit Std/Cal}} \times \text{konsentrasi Std/Cal (U/L)}$$

3.5.8.2 SGPT serum

Tabel 3.4 Analisis SGPT serum

	Blank	Std./Cal.	Sampel
Reagent 1	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Sampel	-	-	100 µl
Std./Cal.	-	100 µl	-
Dicampur lalu di inkubasi selama 5 menit.			
Reagent 2	250 µl	250 µl	250 µl
Dicampur lalu baca absorbansi setelah 1 menit, hitung dengan <i>stopwatch</i> kembali setelah 1,2,3 menit kemudian baca absorbansi kembali.			

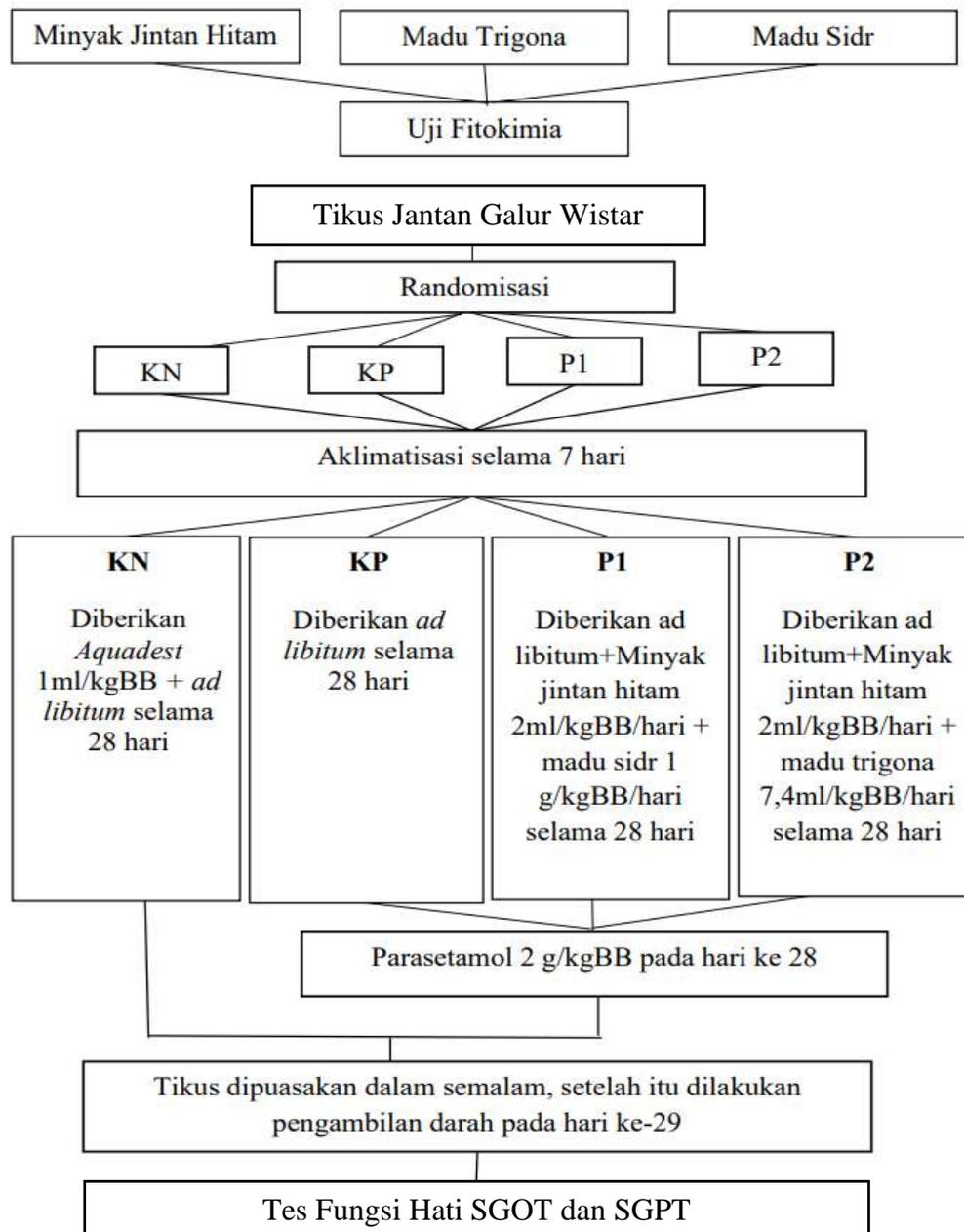
Perhitungan kadar SGPT serum:

$$\text{SGPT serum (U/L)} = \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ Std/Cal}} \times \text{konsentrasi Std/Cal (U/L)}$$

3.6 Pengolahan dan Analisis Data

Data dalam penelitian ini adalah data rerata kadar SGOT dan SGPT serum tiap kelompok penelitian. Data rerata SGOT dan SGPT masing-masing kelompok akan dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS (*Statistic package for science*) versi 25.0. Pertama data akan diuji normalitas dan homogenitasnya untuk melihat apakah data berasal dari populasi yang berdistribusi normal atau tidak menggunakan *Shapiro wilk*. Jika data terdistribusi normal, maka akan dianalisis dengan *one way ANOVA* dan jika data bersifat homogen dilanjutkan dengan uji *Bonferroni*, namun jika data tidak homogen akan dilanjutkan dengan uji *Games-Howell*, tetapi jika uji *ANOVA* tidak memenuhi syarat akan dilakukan uji *Kruskal Wallis*.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

Keterangan :

KN : Kontrol Negatif

KP : Kontrol Positif

P1 : Perlakuan 1

P2 : Perlakuan 2

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 6 ekor tikus dan 1 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Selama penelitian berlangsung, terdapat 3 ekor tikus yang mati yaitu 1 ekor tikus dari KN, 1 ekor tikus dari KP dan 1 ekor tikus dari P1. Tidak diketahui pasti penyebab kematian tikus tersebut. Hipotesis kematian tikus tersebut diperkirakan karena stres selama masa aklimatisasi dan perlakuan, stres juga dapat disebabkan karena tidak ada peraturan baku tentang suhu dan keadaan laboratorium tempat penyimpanan hewan coba dan selama proses handling, perawatan, pemberian pakan, pergantian sekam dilakukan oleh banyak individu. Seharusnya hal ini dilakukan oleh salah seorang laboran yang memang ahli dan terlatih yang mengetahui bagaimana seharusnya hewan coba diperlakukan sehingga tidak terjadi stres pada hewan coba tersebut. Bahan uji berupa madu trigona, madu sidr dan minyak jintan hitam dibeli dan sudah teregistrasi BPOM. Uji kualitatif fitokimia terhadap madu trigona, madu sidr dan minyak jintan hitam dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr dan Madu Trigona Secara Kualitatif

Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil Pengujian		
		Minyak Jintan Hitam	Madu Sidr	Madu Trigona
Alkaloid	Dragendorff	-	-	-
	Bouchardat	-	-	-
	Meyer	-	-	-
Flavonoid	Serbuk Mg + Amil	+	+	+
	Alkohol + HCL _p			
Glikosida	Molisch + H ₂ SO ₄	+	+	+
Saponin	Air panas / dikocok	-	-	-
Tanin	FeCl ₃	+	-	-
Triterpenoid/Ste-roid	Lieberman-Bourchat	+	+	+

Hasil pengukuran kadar fungsi hati pada masing-masing kelompok ditampilkan pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.2 Rerata Kadar SGOT dan SGPT Pada Kelompok Penelitian

	Kelompok			
Rerata \pm SD	KN(n=6)	KP(n=6)	P1(n=6)	P2(n=6)
SGOT (IU/L)	140,66 \pm 45,18	458,33 \pm 157,03	142,16 \pm 45,47	147,16 \pm 46,48
SGPT (IU/L)	45,16 \pm 8,28	96,33 \pm 20,29	46,66 \pm 7,63	49,16 \pm 5,49

Tabel 4.2 Menunjukkan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kadar SGOT tiga kali lipat lebih tinggi dan kadar SGPT dua kali lipat lebih tinggi dari nilai normal yang menunjukkan adanya gangguan fungsi hati. Nilai rata-rata SGOT dan SGPT kelompok P1 lebih mendekati kelompok KN dibanding kelompok P2.

Tabel 4.3 Hasil Uji Normalitas Kadar SGOT dan SGPT Kelompok KN, KP, P1 dan P2

	Kelompok			
<i>P</i>	KN(n=6)	KP(n=6)	P1(n=6)	P2(n=6)
SGOT	0,282	0,167	0,286	0,391
SGPT	0,662	0,447	0,506	0,257

Keterangan : Hasil uji normalitas *Shapiro wilk* $P > 0,05$ = data terdistribusi normal.

Kemudian dilakukan uji homogenitas tiap variabel didapat nilai SGOT $P=0,969$ dan SGPT $P=0,413$.

Dari table 4.3 dan uji homogenitas diatas dapat disimpulkan bahwa variabel mempunyai data yang terdistribusi normal dan bersifat homogen. Karena asumsi dasar telah terpenuhi maka analisis parametrik dengan uji *One Way Anova* dapat dilakukan kemudian dilakukan uji post hoc Bonferroni dan didapatkan hasil pada table 4.4.

Tabel 4.4 Hasil *uji Bonferroni* kadar SGOT kelompok KN, KP, P1 dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
KN vs KP	0.000	< 0.05	Signifikan
KN vs P1	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KN vs P2	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KP vs P1	0.000	< 0.05	Signifikan
KP vs P2	0.000	< 0.05	Signifikan
P1 vs P2	1,000	> 0.05	Tidak Signifikan

Tabel 4.4 diatas didapatkan hasil yang signifikan antara KN dan KP, menunjukkan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kadar SGOT dan menyebabkan gangguan fungsi hati. Didapatkan juga hasil yang signifikan antara kelompok KP dan P1 dan kelompok KP dan P2 yang memiliki makna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efek hepatoprotektor terhadap parasetamol. Pada kelompok P1 dan P2 didapatkan hasil yang tidak signifikan yang bermakna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama.

Tabel 4.5 Hasil *uji Bonferroni* kadar SGPT kelompok KN, KP, P1 dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
KN vs KP	0.000	< 0.05	Signifikan
KN vs P1	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KN vs P2	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KP vs P1	0.000	< 0.05	Signifikan
KP vs P2	0.000	< 0.05	Signifikan
P1 vs P2	1,000	> 0.05	Tidak Signifikan

Tabel 4.5 diatas didapatkan hasil yang signifikan antara KN dan KP, menunjukkan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kadar SGPT dan

menyebabkan gangguan fungsi hati. Didapatkan hasil yang signifikan antara kelompok KP dan P1 dan kelompok KP dan P2 yang bermakna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efek hepatoprotektor terhadap parasetamol. Pada kelompok P1 dan P2 didapatkan hasil yang tidak signifikan yang bermakna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama.

4.2 Pembahasan

Parasetamol atau *acetaminophen* adalah antipiretik dan anti nyeri yang sangat sering digunakan, namun penggunaan parasetamol yang berlebihan merupakan penyebab umum terjadi hepatotoksisitas pada anak-anak dan orang dewasa. Parasetamol bersirkulasi bersama dengan protein plasma hingga 50% dan dimetabolisme terutama di hati, tepatnya terjadi pada mikrosom. Rute utama metabolisme melalui proses glukuronisasi atau sulfasi, yang menghasilkan metabolit non-toksik, yang dieliminasi dalam urin. Di sisi lain, 5-10% obat dimetabolisme oleh sitokrom *P450 2E1* route, menghasilkan *N-acetylpara-benzo quinone imine* (NAPQI). NAPQI bersifat radikal bebas dan toksik untuk hati, sehingga ketika parasetamol dikonsumsi secara berlebihan kadar NAPQI akan meningkat dan menyebabkan hepatotoksisitas.^{34,35} Penggunaan parasetamol dengan dosis toksik berperan dalam merusak sel hati dan menyebabkan hepatotoksisitas.^{1,3} Pada penelitian ini didapatkan hasil adanya peningkatan rata-rata SGOT dan SGPT pada kelompok KP terhadap kelompok KN dan setelah dilakukan uji *post hoc Bonferroni* didapatkan hasil yang signifikan yang bermakna parasetamol dengan dosis 2 g/KgBB *single dose* bersifat hepatotoksisitas dan berperan dalam menurunkan fungsi hati. Hal ini sesuai dengan penelitian Azamehr N, dkk yang menyatakan parasetamol dosis 2 g/Kgbb *single dose* bersifat toksik dan meningkatkan kadar SGOT dan SGPT.³⁰ Berdasarkan penelitian Govind P, dkk dilakukan uji dengan menggunakan parasetamol dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB untuk melihat dosis mana yang sudah dapat memberikan hepatotoksisitas pada tikus. Dari hasil uji didapatkan hasil dosis 500 mg/KgBB *single dose* sudah

menyebabkan adanya kerusakan pada hati.³⁶ Berdasarkan penelitian Abdallah M, dkk yang menggunakan dosis parasetamol 1 g/KgBB *single dose oral* menyatakan dosis parasetamol tersebut menyebabkan gangguan fungsi hati dilihat dari nilai SGPT dan SGOT yang meningkat secara signifikan.¹⁰

Pada hasil penelitian ini, dilihat dari rata-rata nilai SGOT dan SGPT pada kelompok Perlakuan 1 (P1) kombinasi minyak jintan hitam dan madu sidr lebih rendah dibandingkan kelompok Perlakuan 2 (P2) kombinasi minyak jintan hitam dan madu trigona. Namun saat dilakukan uji statistic *One Way Anova* terhadap kadar SGOT dan SGPT kelompok P1 dan P2 didapatkan hasil yang tidak signifikan yang bermakna kedua kelompok perlakuan memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Abdallah M, dkk yang menyatakan bahwa pemberian parasetamol dengan dosis 1 g/KgBB per oral dan diberikan minyak jintan hitam 2 ml/KgBB ditambah madu sidr 1g/KgBB efektif dalam menurunkan kadar enzim SGOT dan SGPT dan efektif sebagai hepatoprotektor dari toksisitas.¹⁰ Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan Siddiq A, dkk yang menyatakan bahwa pemberian minyak jintan hitam 2 ml/KgBB ditambah madu trigona 7.4ml/KgBB efektif dalam menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada jaringan hati dibandingkan dengan pemberian tanpa kombinasi keduanya.¹¹ Hasil penelitian Zeweil M, dkk menyatakan pemberian *thioacetamide* 200 mg/KgBB ditambah madu sidr 5 g/KgBB secara efektif menurunkan kadar SGOT dan SGPT.³⁷

Madu sidr memiliki konsistensi yang lebih kental karena berdasarkan hasil studi madu sidr memiliki kadar air 14,52-19,16% sedangkan madu trigona memiliki kadar air 30,80-33,67%.^{12,13} Adanya perbedaan komposisi air ini yang menyebabkan adanya perbedaan dosis antar kedua jenis madu. Berdasarkan standarisasi IHC komposisi kadar air dari madu secara keseluruhan yang baik yaitu kurang dari 20%.¹³ Dapat disimpulkan madu trigona masih belum sesuai standar IHC. Dengan adanya hasil penelitian ini membuktikan bahwa madu trigona memiliki potensi yang baik untuk di kembangkan terkait kemasan yang lebih standart.

Pada penelitian ini dilakukan uji fitokimia secara kualitatif untuk menilai aktivitas antioksidan pada minyak jintan hitam, madu sidr dan madu trigona. Hasil uji fitokimia minyak jintan hitam menunjukkan kandungan flavonoid, tannin, glikosida, steroid dan triterpenoid positif pada minyak jintan hitam. Hasil uji ini sesuai dengan penelitian Tiji S, dkk bahwa minyak jintan hitam mengandung metabolit sekunder yang penting dan sebagai sumber senyawa antioksidan yang dapat diandalkan.³⁸ Hasil uji fitokimia madu trigona dan madu sidr menunjukkan kandungan flavonoid, glikosida, steroid dan triterpenoid positif pada kedua jenis madu. Hasil uji sesuai dengan penelitian Adalina Y, dkk bahwa madu trigona dan madu sidr mengandung komponen aktif terutama flavonoid.³⁹

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan trigona memiliki efektifitas hepatoprotektor yang sama. Pada penelitian ini masih memiliki kekurangan yaitu penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata terdapat persamaan kandungan madu sidr dan madu trigona, sehingga pada penelitian selanjutnya untuk mengetahui berapa kadar sebenarnya dari masing-masing madu perlu dilakukan uji kuantitatif dengan menggunakan uji *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan penggunaan dosis yang fokus pada penelitian sebelumnya saja sehingga dosis minyak jintan hitam dan dosis madu kurang bervariasi.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pemberian parasetamol dengan dosis toksik 2 g/KgBB dosis tunggal menyebabkan penurunan fungsi pada hati tikus.
2. Kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgbb/hari dengan madu sidr 1 gr/kgbb/hari memiliki efek hepatoprotektor.
3. Kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgbb/hari dengan madu trigona 7,4 ml/kgbb/hari dengan madu trigona memiliki efek hepatoprotektor.
4. Kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama.
5. Hasil uji fitokimia secara kualitatif madu sidr dan madu trigona memiliki konten yang sama sedangkan minyak jintan hitam memiliki perbedaan yaitu ditemukan senyawa tanin.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai perbandingan pengaruh pemberian minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona dengan dosis yang lebih bervariasi.
2. Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat pada minyak jintan hitam, madu sidr dan madu trigona sehingga dapat menentukan dosis dan jenis madu yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini M, et al. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1):95-101.
2. Adam GO, Rahman MM, Lee SJ, et al. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(3):221-227. doi:10.1016/j.apjtm.2016.01.039
3. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, et al. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: A perspective. *Toxicol Res (Camb)*. 2018;7(3):347-357. doi:10.1039/c7tx00340d
4. Reza A, Rachmawati B. Perbedaan Kadar Sgot Dan Sgpt Antara Subyek Dengan Dan Tanpa Diabetes Mellitus. *J Kedokt Diponegoro*. 2017;6(2):158-166.
5. Rasyid, S. A., Armayani, Yuniati, & Lio TMP. Analysis of serum glutamic pyruvic transaminase and serum glutamic oxaloacetic transaminase levels in tuberculosis patients who are undergoing oat treatment in Kendari City General Hospital, Kota Kendari, Indonesia. 2020;12:75-77. doi:10.4081/idr.2020
6. Tavakkoli A, Mahdian V, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Review on clinical trials of black seed (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone. *J Pharmacopuncture*. 2017;20(3):179-193. doi:10.3831/KPI.2017.20.021
7. Al-Seeni MN, El Rabey HA, Zamzami MA, Alnefayee AM. The hepatoprotective activity of olive oil and *Nigella sativa* oil against CCl₄ induced hepatotoxicity in male rats. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1-14. doi:10.1186/s12906-016-1422-4
8. Hasan M, Khan R, Nasiruddin M, Khan A. Ameliorative Effect of *Nigella sativa* Oil against Paracetamol Induced Hepatic and Renal Damages in Rats. *Br J Pharm Res*. 2016;13(3):1-10. doi:10.9734/bjpr/2016/27597
9. Dollah MA, Parhizkar S, Latiff LA, Hassan MH Bin. Toxicity effect of *Nigella sativa* on the liver function of rats. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(1):97-102. doi:10.5681/apb.2013.016
10. Abdallah M, Zayed M, Kelany M. Antioxidant And Antiapoptic Effects Of Combined Sidr Honey And *Nigella Sativa* Oil Against Paracetamol-Induced Hepato-Nephrotoxicity In Rats. 2016;22(1).
11. Siddiq AM, Ilmiawan MI, Handini M. Protective Effect of Combination Commercial Black Seed Oil (*Nigella sativa*) and Honey Against Cisplatin-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Muhammadiyah Med J*. 2020;1(2):43. doi:10.24853/mmj.1.2.43-48
12. Saputra SH, Saragih B, Kusuma I, Arung ET. The Physicochemistry of Stingless Bees Honey (*Heterotrigona itama*) from Different Meliponiculture Areas in East Kalimantan, Indonesia . *Proc Jt Symp Trop Stud*. 2021;11:329-336.

doi:10.2991/absr.k.210408.056

13. Taha EKA, Al-Kahtani S, Taha R. Comparison of the physicochemical characteristics of sidr (*Ziziphus* spp.) honey produced by *Apis florea* F. and *Apis mellifera* L. *J Apic Res.* 2021;60(3):470-477. doi:10.1080/00218839.2020.1746036
14. Paulsen F, Waschke J. *Atlas of Anatomy Internal Organs*. 16th ed. Elsevier GmbH; 2018. doi:10.1556/maseb.65.2012.4.12
15. Of journal "Morphologia" E office. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas (15th Ed.)*, 2018. Vol 13.; 2019. doi:10.26641/1997-9665.2019.3.101-104
16. Sherwood L. *Human Physiology From Cells to Systems*. 9th Ed. Cengage Learning; 2016.
17. Connors TA. *Animal Models in Toxicology*. Vol 45.; 2011. doi:10.1111/j.2042-7158.1993.tb05653.x
18. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2218-2230. doi:10.1111/bcp.13656
19. Bordoni L, Fedeli D, Nasuti C, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of nigella sativa oil in human pre-adipocytes. *Antioxidants.* 2019;8(2):1-12. doi:10.3390/antiox8020051
20. Gupta P, Tripathi A, Agrawal T, et al. Synergistic protective effect of picrorhiza with honey in acetaminophen induced hepatic injury. *Indian J Exp Biol.* 2016;54(8):530-536.
21. Afroz R, Tanvir EM, Hossain MF, et al. Protective effect of Sundarban honey against acetaminophen-induced acute hepatonephrotoxicity in rats. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/143782
22. Aditi P, Srivastava S, Pandey H, Tripathi YB. Toxicity profile of honey and ghee, when taken together in equal ratio. *Toxicol Reports.* 2020;7(April):624-636. doi:10.1016/j.toxrep.2020.04.002
23. Suhandy D, Yulia M, Kusumiyati K. Klasifikasi Madu Berdasarkan Jenis Lebah (*Apis dorsata* versus *Apis mellifera*) Menggunakan Spektroskopi Ultraviolet dan Kemometrika. *J Ilmu Pertan Indones.* 2020;25(4):564-573. doi:10.18343/jipi.25.4.564
24. Ghramh HA, Ibrahim EH, Kilany M. Study of anticancer, antimicrobial, immunomodulatory, and silver nanoparticles production by Sidr honey from three different sources. *Food Sci Nutr.* 2020;8(1):445-455. doi:10.1002/fsn3.1328
25. Taha A, Balabel N, Elshishtawy H. Physicochemical Characterization and Antimicrobial Activity of Sidr Honey Produced by Dwarf Honey Bees (*Apis florea* F.). *J Plant Prot Pathol.* 2019;10(12):613-619. doi:10.21608/jppp.2019.78154
26. Zulkhairi Amin FA, Sabri S, Mohammad SM, et al. Therapeutic properties of

- stingless bee honey in comparison with european bee honey. *Adv Pharmacol Sci.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/6179596
27. Mamada SS, Usmar U, Aliyah A, et al. Pengaruh Suplementasi Madu Trigona terhadap Parameter Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Albino (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Simvastatin. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2018;4(1):36-43. doi:10.22487/j24428744.2018.v4.i1.9960
 28. Nilawati A, Syam Y, Natzir R, et al. Nutrient Content and pH of Honey Propolis Trigona from Masamba , South Sulawesi Indonesia. *Int J Sci Basic Appl Res.* 2016;26(3):246-251.
 29. Rao PV, Krishnan KT, Salleh N&, Gan SH. Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: A comparative review. *Rev Bras Farmacogn.* 2016;26(5):657-664. doi:10.1016/j.bjp.2016.01.012
 30. Azarmehr N, Afshar P, Moradi M, et al. Hepatoprotective and antioxidant activity of watercress extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Heliyon.* 2019;5(7):e02072. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02072
 31. Ramadhani FQ, Suryani D. Comparison of the Effectiveness of Hepatoprotectors of Black Cumin Extract and Temulawak Extract in SGOT and SGPT Induced by Paracetamol. 2020;8(2):29-35.
 32. Harborne J. Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Published online 1987:59-60.
 33. Yelin A, Kuntadi. Phytochemical identification of honey from several regions in Java and Sumbawa. *AIP Conf Proc.* 2019;2120(July):3-8. doi:10.1063/1.5115762
 34. Hidayat RP. N-Acetylcysteine Sebagai Terapi Toksisitas Acetaminophen. *J Med Hutama.* 2020;02(01):231-237.
 35. Salsabila K, Krisdayanti E. Potential Ektract of Moringa Oleifera as Hepatoprotector to Paracetamol - Induced Hepatotoxicity. 2019;8(2):95.
 36. Pandey G. A standard hepatotoxic model produced by paracetamol in rat A standard hepatotoxic model produced by paracetamol in rat In recent years , many chemicals and drugs such as alcohol , barbiturates , carbon tetrachloride ,. Published online 2008.
 37. Zeweil MM, Sadek KM, Elsadek MF, Mahmoud SF, Ahmed BM, Khafaga AF. Sidr honey abrogates the oxidative stress and downregulates the hyaluronic acid concentration and gene expression of TGF- β 1 and COL1a1 in rat model of thioacetamide-induced hepatic fibrosis. *Anim Sci J.* 2020;91(1):1-11. doi:10.1111/asj.13434
 38. Tiji S, Benayad O, Berrabah M, El Mounsi I, Mimouni M. Phytochemical Profile and Antioxidant Activity of *Nigella sativa* L Growing in Morocco. *Sci World J.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/6623609

39. Adalina Y, Kusmiati E, Pudjiani M. Phytochemical test and physical chemical properties of rubber honey from three types of bees (*Apis mellifera*, *Apis dorsata* and *Trigona Itama*). *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2020;935(1). doi:10.1088/1757-899X/935/1/012007

LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance



UMSU
Unggulkan Kualitas, Tingkatkan Prestasi

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
 FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
 DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
 "ETHICAL APPROVAL"
 No : 590/KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Aqilah Hanifah
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution : Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN MADU SIDR DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK JINTAN HITAM (NIGELLA SATIVA OIL) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR TIKUS WISTAR (RATTUS NORVEGICUS) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL "

"COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF TRIGONA HONEY AND SIDR HONEY COMBINED WITH BLACK CUMIN OIL (NIGELLA SATIVA) AS A WISTAR RAT'S (RATTUS NORVEGICUS) HEPATOPROTECTOR INDUCED PARACETAMOL "

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu: 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 18 Agustus 2021 sampai dengan tanggal 18 Agustus 2022
The declaration of ethics applies during the periode August 18, 2021 until August 18, 2022



Medan, 18 Agustus 2021
Kejibe
Dr. Nurhidayati, MKT

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



UMSU
Unggul (Cendekia) Tumbuh (Ayo)

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488
Website : www.fk.umsu.ac.id E-mail : fk@umsu.ac.id

Silahkan menyalin surat ini agar diketahui nomor dan tanggalnya

Nomor : 1350/IL3-AU/UMSU-08/F/2021

Medan, 25 Shafar 1443 H

Lampiran : -

Perihal : **Peminjaman Tempat Penelitian**

02 Oktober 2021 M

Kepada Yth.

1. Kepala Bagian Farmakologi
2. Kepala Bagian Biokimia
3. Kepala Bagian Histologi

Fakultas Kedokteran UMSU
di-
Tempat

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu :

Nama : **Aqilah Hanifah**
NPM : **1808260048**
Judul Penelitian : **Perbandingan Efektivitas Madu Trigona Dan Madu Sidr Dikombinasikan Dengan Minyak Jintan Hitam (Nigella Sativa) Sebagai Hepatoprotektor Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Parasetamol.**

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Laboratorium Farmakologi, Biokimia dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggungjawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh





dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :

1. Ketua Bagian Skripsi FK UMSU
2. Peringgal

Lampiran 3. Perhitungan Dosis Madu Sidr, Madu Trigona dan Minyak Jintan Hitam Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus

Dosis Madu sidr : 1 g/KgBB

Dosis Madu Trigona : 7,4 mL/KgBB

Dosis Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) : 2 mL/KgBB

Data Berat Badan Hari ke 1 dan Dosis Rata-rata Berdasarkan Berat Badan

Kelompok	Tikus	Berat Badan (gr)	Dosis Berdasarkan Rata-rata Berat Badan (mg)
Kelompok Negatif (KN)	I	73,5	Ad Libitum
	II	119,4	
	III	104,2	
	IV	76,3	
	V	127,6	
	VI	127,7	
	VII (cadangan)	154,3	
	Rata-rata berat badan tikus	111,8	
Kelompok Positif (KP)	I	196,9	Ad Libitum
	II	191,3	
	III	192,3	
	IV	147,9	
	V	157,7	
	VI	158,7	
	VII (cadangan)	130,6	
	Rata-rata berat badan tikus	167,9	

(Lanjutan)

Kelompok Perlakuan 1 (P1)	I	206,2	Madu Sidr 0,1867g + Minyak Jintan Hitam 0,3 mL
	II	192,6	
	III	188,5	
	IV	177	
	V	194	
	VI	138	
	VII (cadangan)	211,2	
	Rata-rata berat badan tikus	186,7	

Kelompok Perlakuan 2 (P2)	I	185,9	Madu Trigona 1,68g + Minyak Jintan Hitam 0,3 mL
	II	142,2	
	III	186,2	
	IV	181,9	
	V	156	
	VI	138,4	
	VII (cadangan)	162,8	
	Rata-rata berat badan tikus	164,7	

Lampiran 4. Perhitungan Dosis Parasetamol Berdasarkan Rerata Berat Badan Tikus

Dosis Parasetamol : 2g/KgBB

Data Berat Badan tikus pada hari ke 28 dan Dosis Parasetamol Berdasarkan Rata-rata Berat Badan

Kelompok	Tikus	Berat Badan (gr)	Dosis Berdasarkan Rata-rata Berat Badan (mg)
Kelompok Negatif (KN)	I	218,5	Ad Libitum
	II	179,5	
	III	173,5	
	IV	237,2	
	V	212,7	
	VI	261,3	
	VII (cadangan)	-	
	Rata-rata berat badan tikus	213,7	
Kelompok Positif (KP)	I	225,5	455,2 mg
	II	267	
	III	222,5	
	IV	219	
	V	246,6	
	VI	185,4	
	VII (cadangan)	-	
	Rata-rata berat badan tikus	227,6	

(Lanjutan)

Kelompok Perlakuan 1 (P1)	I	252	447,2 mg
	II	196,6	
	III	202,4	
	IV	254,6	
	V	204,5	
	VI	231,7	
	VII (cadangan)	-	
	Rata-rata berat badan tikus	223,6	

Kelompok Perlakuan 2 (P2)	I	234,6	437,4 mg
	II	201,8	
	III	253,2	
	IV	191	
	V	188,4	
	VI	224,5	
	VII (cadangan)	237,4	
	Rata-rata berat badan tikus	218,7	

Lampiran 5. Surat Izin Penelitian Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi USU



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI**

**UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
FAKULTAS FARMASI**

Jalan Tri Dharma No.5, Pintu 4, Kampus USU Medan 20155
Telepon: (061) 8223558 Fax. (061) 8219775
Laman: farmasi@usu.ac.id

Nomor *3944* /JNS.2.1.11/PSS/2021 25 Oktober 2021
Perihal : Izin Pemakaian Fasilitas Laboratorium

Yth. Pimpinan Laboratorium Biologi Farmasi
Fakultas Farmasi USU
Medan

Dengan hormat, sehubungan surat Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Nomor 1445/IL3-AU/UMSU-08/D/2021 tanggal 18 Oktober 2021 tentang Izin Penelitian di Laboratorium bagi mahasiswa:

Nama : Aqilah Hanifah
NIM : 1808260048
Instansi/Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Judul Penelitian : " Perbandingan Efektivitas Madu Trigona dan Madu Sidr Dikombinasikan dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa oil*) sebagai Hepatoprotektor Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Parasetamol".

Berkenaan dengan hal tersebut diatas, kami mohon kiranya Saudara dapat memberi izin pemakaian fasilitas di laboratorium yang Saudara pimpin (sub laboratorium fitokimia) kepada mahasiswa tersebut diatas untuk melakukan penelitian. Bersama ini kami beritahukan apabila terjadi kerusakan alat selama penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.

Selanjutnya kami minta kepada Saudara agar mengirimkan kepada kami surat keterangan bebas biaya administrasi penelitian bagi mahasiswa tersebut yang telah selesai melaksanakan penelitian dengan mempergunakan fasilitas laboratorium yang Saudara pimpin.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian dan bantuan Saudara diucapkan terima kasih.



a.n. Dekan,
Wakil Dekan I

Hari Ronaldo Tanjung, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP 197803142005011002

Tembusan:

1. Dekan Fakultas Farmasi USU;
2. Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran UMSU;

Lampiran 6. Hasil Uji Fitokimia



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
 UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
 FAKULTAS FARMASI
 LABORATORIUM BIOLOGI FARMASI
 Jalan Tri Dharma No.5, Pintu 4, Kampus USU Medan 20155
 Telepon (061) 8223558; Faksimile (061) 8219775
 E-mail : farmasi@usu.ac.id

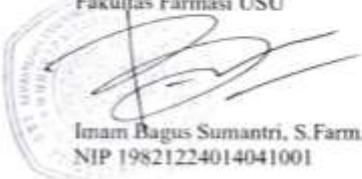
Medan, 21 Oktober 2021

HASIL PEMERIKSAAN

Nama : Aqilah Hanifah
 NIM : 1808260048
 Instansi/Fakultas/Prodi : Universitas Muhammad Sumatera Utara /Kedokteran/
 Sarjana kedokteran
 Nama Sampel : Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr, dan Madu Trigona
 Jenis Pemeriksaan : Uji Fitokimia
 Hasil Pemeriksaan :

No	Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil		
			Minyak Jintan Hitam	Madu Sidr	Madu trigona
1	Alkaloid	Dragendroff Bouchardat Meyer	- - -	- - -	- - -
2	Flavonoid	Serbuk Mg ⁺ Amil Alkohol + HCl _p	+	+	+
3	Glikosida	Molish+H ₂ SO ₄	+	+	+
4	Saponin	Air panas/dikocok	-	-	-
5	Tanin	FeCl ₃	+	-	-
6	Triterpenoid/Steroid	Lieberman-Bourchat	+	+	+

Ket: (+) = terdapat senyawa
 (-) = tidak terdapat senyawa

Kepala Laboratorium Biologi
 Fakultas Farmasi USU

 Imam Bagus Sumantri, S.Farm., M.Si., Apt
 NIP 19821224014041001

Lampiran 7. Surat Izin Penelitian Kepada UPT Laboratorium Kesehatan Daerah



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488
 Website : <http://www.fk.umsu.ac.id> E-mail : fk@umsu.ac.id

Bila merjwab surat ini agar disertakan nomor dan tanggalnya

<p>Nomor : 1306/EL3-AU/UMSU-08/A/2021 Lamp. : - Hal : Mohon Izin Penelitian</p>	<p>Medan, 16 Safar 1443 H 24 September 2021 M</p>
--	--

Kepada : Yth. Kepala UPT Laboratorium Kesehatan Daerah
 Sumatera Utara
 di
 Tempat

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat, dalam rangka penyusunan Skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) Medan, maka kami mohon bantuan Bapak/Ibu untuk memberikan informasi, data dan fasilitas seperlunya kepada mahasiswa kami yang akan mengadakan penelitian sebagai berikut :

N a m a : Aqilah Hanifah
NPM : 1808260048
Semester : VI (Enam)
Fakultas : Kedokteran
Jurusan : Pendidikan Dokter
Judul : Perbandingan Efektivitas Madu Trigona Dan Madu Sidr Dikombinasikan Dengan Minyak Jintan Hitam (*Nigella Sativa Oil*) Sebagai Hepatoprotektor Tikus Wistar (*Rattus Novergius*) Yang Diinduksi Parasetamol

Demikianlah hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih. Semoga amal kebaikan kita diridhai oleh Allah SWT. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb



Hormat kami,
 Ani Dekan
 Wakil Dekan I,



dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
 NIDN : 0106098201

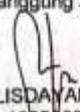
Tembusan :

1. Wakil Rektor I UMSU
2. Ketua Skripsi FK UMSU
1. Pertinggal

Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT

No	Kode Sampel	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
1.	KN.1.	98	41
	2.	109	32
	3.	117	43
	4.	222	54
	5.	155	48
	6.	143	53
2.	KP.1	322	76
	2.	430	102
	3.	278	88
	4.	265	116
	5.	315	74
	6.	680	122
3.	P1.1.	99	43
	2.	111	35
	3.	118	43
	4.	224	55
	5.	157	51
	6.	144	53
4.	P2.1	102	42
	2.	115	45
	3.	119	46
	4.	226	54
	5.	174	55
	6.	147	53
	7.	157	54

Medan, 06 Desember 2021
Penanggung Jawab Lab. Klinis


Dr. LISDAYANI
NIP. 19680823 200209 2 001

No. 31.22/FPP Halaman 1 dari 1

Lampiran 9. Dokumentasi



Madu Sidr, Madu Trigona dan Minyak Jintan Hitam



Pembagian Kelompok Penelitian



Adaptasi Hewan Coba



Penomoran Tikus

(Lanjutan)



Pemberian Makan Pada Hewan
Coba



Penimbangan Berat Badan tikus



Pembuatan Parasetamol dalam
bentuk Puyer



Parasetamol



(Lanjutan)



Pengambilan Darah melalui Jantung



Tabung Darah

Lampiran 10. Proses Data SPSS

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	KN	,209	6	,200*	,883	6	,282
	KP	,238	6	,200*	,853	6	,167
	P1	,205	6	,200*	,884	6	,286
	P2	,228	6	,200*	,903	6	,391

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

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

SGOT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,082	3	20	,969

(Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGOT

	(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	KN	KP	-,50944*	,07651	,000	-,7334	-,2855
		P1	-,00475	,07651	1,000	-,2287	,2192
		P2	-,01966	,07651	1,000	-,2436	,2043
	KP	KN	,50944*	,07651	,000	,2855	,7334
		P1	,50469*	,07651	,000	,2807	,7287
		P2	,48978*	,07651	,000	,2658	,7137
	P1	KN	,00475	,07651	1,000	-,2192	,2287
		KP	-,50469*	,07651	,000	-,7287	-,2807
		P2	-,01491	,07651	1,000	-,2389	,2091
	P2	KN	,01966	,07651	1,000	-,2043	,2436
		KP	-,48978*	,07651	,000	-,7137	-,2658
		P1	,01491	,07651	1,000	-,2091	,2389
Games-Howell	KN	KP	-,50944*	,07865	,000	-,7506	-,2683
		P1	-,00475	,07411	1,000	-,2315	,2220
		P2	-,01966	,07447	,993	-,2475	,2082
	KP	KN	,50944*	,07865	,000	,2683	,7506
		P1	,50469*	,07850	,000	,2640	,7454
		P2	,48978*	,07885	,001	,2481	,7315
	P1	KN	,00475	,07411	1,000	-,2220	,2315
		KP	-,50469*	,07850	,000	-,7454	-,2640
		P2	-,01491	,07432	,997	-,2423	,2125
	P2	KN	,01966	,07447	,993	-,2082	,2475
		KP	-,48978*	,07885	,001	-,7315	-,2481
		P1	,01491	,07432	,997	-,2125	,2423

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

(Lanjutan)

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	KN	,161	6	,200*	,940	6	,662
	KP	,175	6	,200*	,912	6	,447
	P1	,215	6	,200*	,920	6	,506
	P2	,257	6	,200*	,877	6	,257

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

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

SGPT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,000	3	20	,413

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGPT

	(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	KN	KP	-,32744*	,04436	,000	-,4573	-,1976
		P1	-,01565	,04436	1,000	-,1455	,1142
		P2	-,04116	,04436	1,000	-,1710	,0887
	KP	KN	,32744*	,04436	,000	,1976	,4573
		P1	,31179*	,04436	,000	,1819	,4416
		P2	,28628*	,04436	,000	,1564	,4161
	P1	KN	,01565	,04436	1,000	-,1142	,1455
		KP	-,31179*	,04436	,000	-,4416	-,1819
		P2	-,02551	,04436	1,000	-,1554	,1044
	P2	KN	,04116	,04436	1,000	-,0887	,1710
		KP	-,28628*	,04436	,000	-,4161	-,1564
		P1	,02551	,04436	1,000	-,1044	,1554
Games-Howell	KN	KP	-,32744*	,05113	,000	-,4841	-,1708
		P1	-,01565	,04601	,986	-,1569	,1256
		P2	-,04116	,03998	,738	-,1691	,0868
	KP	KN	,32744*	,05113	,000	,1708	,4841
		P1	,31179*	,04835	,000	,1627	,4609
		P2	,28628*	,04265	,001	,1481	,4244
	P1	KN	,01565	,04601	,986	-,1256	,1569
		KP	-,31179*	,04835	,000	-,4609	-,1627
		P2	-,02551	,03636	,894	-,1399	,0889
	P2	KN	,04116	,03998	,738	-,0868	,1691
		KP	-,28628*	,04265	,001	-,4244	-,1481
		P1	,02551	,03636	,894	-,0889	,1399

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

(Lanjutan)

(lanjutan)

II. Riwayat Pendidikan

1. TK Ulfa Khairuna Medan
2. SD Angkasa 1 Medan
3. SMP Negeri 02 Medan
4. SMA Negeri 02 Medan
5. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS MADU TRIGONA DAN MADU SIDR
DIKOMBINASIKAN DENGAN MINYAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*)
SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG
DIINDUKSI PARASETAMOL**

Aqilah Hanifah¹, Des Suryani²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Histologi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Korespondensi : Des Suryani

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

aqilahnhf@gmail.com¹), dessuryani@umsu.ac.id²)

ABSTRAK

Latar belakang: Parasetamol adalah antipiretik dan analgetik yang sering digunakan, namun penggunaan dosis yang berlebihan dapat menyebabkan hepatotoksisitas. Minyak jintan hitam dan madu terbukti memiliki manfaat untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan terutama melindungi hati dari hepatotoksisitas. Madu sidr adalah madu jenis monoflora yang diproduksi oleh lebah *Apis mellifera*. Madu trigona adalah madu jenis multiflora yang diproduksi oleh lebah *Trigona sp.* **Tujuan:** Membandingkan efektivitas minyak jintan hitam ditambah madu trigona dengan minyak jintan hitam ditambah madu sidr terhadap fungsi hati tikus yang diinduksi parasetamol. **Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only with controlled group design*. Sebanyak 4 kelompok diberi perlakuan selama 28 hari. Uji kadar SGOT dan SGPT dilakukan. Analisis data menggunakan *one way ANOVA post hoc bonferroni*. **Hasil:** Terdapat pengaruh pemberian parasetamol dosis tunggal 2 g/KgBB pada fungsi hati tikus ditandai dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada kelompok Kontrol Positif, tidak terdapat perbedaan signifikan pemberian minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB dan minyak jintan hitam dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari terhadap hati tikus yang telah diinduksi parasetamol ($p>0,05$). **Kesimpulan:** Pemberian parasetamol dosis toksik menyebabkan penurunan fungsi hati tikus. Kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama.

Kata kunci: Hati, Madu sidr, Madu trigona, Minyak jintan hitam, Parasetamol, SGOT, SGPT

Korespondensi: Des Suryani, FK UMSU, E-mail: dessuryani@umsu.ac.id

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF TRIGONA HONEY AND SIDR HONEY COMBINED WITH BLACK CUMIN OIL (*NIGELLA SATIVA*) AS A HEPATOPROTECTOR OF WISTAR RATS (*RATTUS NORVEGICUS*) INDUCED BY PARACETAMOL

Aqilah Hanifah¹, Des Suryani²

¹*Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Sumatera Utara*

²*Departement of Histology, Muhammadiyah University of Sumatera Utara*

*Corresponding Author : Des Suryani
Muhammadiyah University of Sumatera Utara
aqilahnhf@gmail.com¹, dessuryani@umsu.ac.id²*

ABSTRACT

Background: Paracetamol is an antipyretic and analgesic that is often used, but the use of excessive doses can cause hepatotoxicity. Black cumin oil and honey have been shown to have benefits for treating various health problems, especially protecting the liver from hepatotoxicity. Sidr honey is a monofloral honey produced by *Apis mellifera* bees. Trigona honey is a multi floral honey produced by *Trigona* sp. **Objective:** To compare the effectiveness of black cumin oil plus trigona honey with black cumin oil plus sidr honey on the liver function of rats induced by paracetamol. **Methods:** Experimental research with posttest only with controlled group design. A total of 4 groups were treated for 28 days. SGOT and SGPT levels were tested. Data analysis used one-way ANOVA post hoc Bonferroni. **Results:** There was an effect of giving a single dose of paracetamol 2 g/kgBW on liver function of rats characterized by increased levels of SGOT and SGPT in the Positive Control group, there was no significant difference in giving black cumin oil at a dose of 2 ml/kgBW plus sidr honey at a dose of 1 g/kgBW and Black cumin oil at a dose of 2 ml/kgBW plus trigona honey at a dose of 7,4 ml/kgBW for 28 days on the liver of rats that had been induced by paracetamol ($p > 0.05$). **Conclusion:** The administration of toxic doses of paracetamol caused a decrease in the liver function of rats. The combination of black cumin oil with sidr honey and trigona honey has the same hepatoprotective effectiveness.

Keywords: Liver, Sidr honey, Trigona honey, Black cumin oil, Paracetamol, SGOT, SGPT

Correspondence: Des Suryani, Medicine Faculty Of Muhammadiyah University of Sumatera Utara, E-mail: dessuryani@umsu.ac.id

PENDAHULUAN

Parasetamol atau *acetaminophen* adalah antipiretik dan anti nyeri untuk derajat ringan dan sedang yang sering digunakan oleh masyarakat. Pada tahun

1955 parasetamol sudah tersedia dalam formulasi tunggal atau kombinasi dengan zat lain. Metabolisme parasetamol membentuk senyawa NAPQI (*N-asetilbenzokuinon*) yang menyebabkan hepatotoksisitas. NAPQI dipengaruhi

oleh jumlah dosis parasetamol yang dikonsumsi. Jika parasetamol dikonsumsi dalam jumlah yang tinggi atau tidak tepat maka akan terjadi penumpukan NAPQI yang merupakan radikal bebas dan bersifat toksik pada hepar.¹

Minyak jintan hitam atau *Nigella sativa oil* (NSO) mengandung banyak komponen aktif terutama *thymoquinone* yang memiliki manfaat untuk mengatasi toksisitas yang disebabkan oleh bahan kimia.² Berbagai penelitian telah dilakukan pada hewan coba untuk membuktikan efek hepatoprotektor minyak jintan hitam, namun terlihat dosis dan lama pemakaian masih berbeda-beda, dan zat yang diinduksikan juga berbeda-beda. Seperti induksi CCL4 (*Carbon tetrachloride*) 1ml/kgbb kemudian diberikan minyak jintan hitam 1ml/kgbb setiap hari selama 4 minggu,³ diinduksi parasetamol 750mg/kgbb/hari dan diberikan minyak jintan hitam 1ml/kgbb/hari selama 7 hari,⁴ diinduksi parasetamol 500mg/kgbb selama 3 hari pertama kemudian diberikan minyak jintan hitam 1ml/kgbb selama 21 hari selanjutnya.⁵ Seluruh penelitian di atas dilakukan percobaan pada hewan coba tikus dan hasil seluruh penelitian menyatakan minyak jintan hitam efektif melindungi dari hepatotoksitas.

Madu memiliki sifat antibakteri, anti inflamasi, nefroprotektif dan anti oksidan yang sangat baik untuk melindungi dari radikal bebas. Pada penelitian sebelumnya dilakukan percobaan pada tikus yang diberikan madu sidr dengan dosis 1 g/kg/hari yang dilarutkan di dalam *distilled water* 1 ml/kg selama 28 hari dan diberikan parasetamol 1 g/kg di hari ke 28. Dari hasil penelitian, madu sidr secara signifikan menurunkan kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi parasetamol.⁶ Pada penelitian lainnya,

tikus diberikan madu trigona dengan dosis yang berbeda yaitu 3,7 ml/kgbb dan 7,4 ml/kgbb. Perlakuan ini dilakukan selama 21 hari yang pada hari ke 18 diberikan cisplatin 8 mg/kgbb secara intraperitoneal. Dari hasil penelitian, madu Trigona secara signifikan menurunkan kadar MDA (*malondialdehyde*) pada tikus yang diinduksi cisplatin. MDA adalah salah satu marker dari peroksidasi lipid yang memproduksi radikal bebas.⁷

Uji efektivitas kombinasi minyak jintan hitam dan madu sidr sebelumnya sudah dilakukan. Tikus diberikan madu Sidr 1 g/kg/hari yang dilarutkan dengan *distilled water* dan minyak jintan hitam 2 ml/kg/hari selama 28 hari kemudian diberikan parasetamol 1 g/kg pada hari ke 28. Dari hasil penelitian, kombinasi madu sidr dan minyak jintan hitam efektif menurunkan SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi parasetamol.⁶ Pada penelitian lain menyatakan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dosis 2 mL/kgBB/hari dan madu trigona yang diperoleh dari Paloh, Sambas, Kalimantan Barat dosis 7,4 mL/kgBB/hari selama 21 hari pada tikus yang diinduksi cisplatin efektif dalam menurunkan level lipid peroksidase dengan adanya penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus.⁷

Berdasarkan perbedaan dosis dan perbedaan madu yang digunakan untuk dikombinasikan dengan minyak jintan hitam, kedua penelitian tersebut sama-sama mendapatkan hasil yang efektif sebagai hepatoprotektor. Selain itu, berdasarkan hasil studi madu sidr dan madu trigona memiliki perbedaan yang nyata dimana madu sidr merupakan madu monoflora yang memiliki kualitas baik karena sudah memenuhi standarisasi dari International Honey Commission

(IHC) sedangkan madu trigona adalah madu multiflora. Madu ini belum masuk kualifikasi IHC karena memiliki kadar air yang tinggi. Berdasarkan hal tersebut maka peneliti ingin mengetahui apakah penggunaan madu trigona lebih efektif dibandingkan dengan madu sidr sebagai kombinasi minyak jintan hitam sebagai hepatoprotektor tikus wistar yang diinduksi parasetamol.

METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini digunakan teknik eksperimental dengan rancangan *posttest only with controlled group design*, menggunakan hewan coba sesuai persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.590/KEPK/FKUMSU/2021 untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian, dimana sampel yang merupakan dua puluh delapan ekor tikus jantan wistar yang dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari tujuh ekor tikus. Masing-masing kandang yang terbuat dari bahan plastik berisi empat ekor tikus. Semua tikus diberi pakan dan minum *ad libitum*. Pada bagian dasar kandang diberi sekam untuk menjaga suhu tetap optimal.

Sebelum penelitian dimulai, tikus diaklimatisasi selama 7 hari. Selanjutnya diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 28 hari. Kemudian pada hari ke 28 diberikan parasetamol oral dosis toksik 2 g/kgBB kemudian tikus-tikus dipuasakan dalam semalam, setelah itu dilakukan pengambilan darah untuk dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT serum.

Adapun kriteria inklusi:

1. Tikus jantan yang sehat dan aktif bergerak
2. Umur 8-12 minggu
3. Berat badan 150-200 g

4. Tidak tampak kelainan anatomi
5. Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

Sedangkan kriteria eksklusi:

1. Timbul kecacatan fisik (luka dan atau patah tulang) selama masa percobaan
2. Tikus yang sakit
3. Tikus mati saat proses adaptasi

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus federer dan didapatkan hasil $n=6$. Kelompok kontrol negatif (KN) hanya diberikan diet standar, kelompok kontrol positif (KP)) diberi diet standar dan diberikan parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28 penelitian, kelompok perlakuan 1 (P1) diberi diet standar ditambahkan minyak jintan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB, ditambahkan madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28 penelitian. Dan kelompok perlakuan 2 (P2) diberi diet standar ditambahkan minyak jintan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB, ditambahkan madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgbb/hari selama 28 hari dan ditambah pemberian parasetamol 2 g/kgBB pada hari ke 28 penelitian.

Perlakuan ini dimulai dengan adaptasi selama 7 hari dan penelitian dilakukan selama 28 hari untuk seluruh kelompok penelitian. Setelah itu pada hari ke 29 dilakukan dekapitasi leher dan diambil darah melalui jantung tikus kemudian pemeriksaan sampel dilakukan untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT tikus di Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara.

Penelitian ini dilakukan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Departemen Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Fakultas Kedokteran Universitas

Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medan, Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi USU dan UPT Laboratorium Kesehatan Daerah. Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober sampai November tahun 2021. Penelitian ini dilakukan pada masa pandemi dimana peraturan hanya terdapat 3 orang di dalam laboratorium.

Data rerata SGOT dan SGPT masing-masing kelompok akan dianalisis dengan menggunakan program SPSS (*Statistic package for science*) versi 25.0. pertama data akan diuji normalitas dan homogenitasnya. untuk melihat apakah data berasal dari populasi yang berdistribusi normal atau tidak menggunakan *Shapiro wilk*. Jika data berdistribusi normal, maka akan di analisis dengan *one way ANOVA* dan jika

data bersifat homogen dilanjutkan dengan *uji Bonferroni*, namun jika data tidak homogen maka data perlu dilakukan *transformad* data untuk menormalkan data, tetapi jika *uji ANOVA* tidak memenuhi syarat akan dilakukan *uji Kruskal Wallis*.

HASIL PENELITIAN

Penelitian terdiri dari empat kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN), kelompok kontrol positif (KP), kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2).

Bahan uji berupa minyak jintan hitam, madu trigona dan madu sidr yang sudah teregistrasi BPOM yang diperoleh dari toko *online* telah dilakukan uji fitokimia.

Tabel 3.1 Hasil Uji Fitokimia Minyak Jintan Hitam, Madu Sidr dan Madu Trigona secara Kualitatif

NO	Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil Pengujian		
			Minyak Jintan Hitam	Madu Sidr	Madu Trigona
1	Alkaloid	Dragendorff	-	-	-
		Bouchardat	-	-	-
		Meyer	-	-	-
2	Flavonoid	Serbuk Mg + Amil Alkohol + HCL _p	+	+	+
3	Glikosida	Molisch + H ₂ SO ₄	+	+	+
4	Saponin	Air panas / dikocok	-	-	-
5	Tanin	FeCl ₃	+	-	-
6	Triterpenoid/Ste roid	Lieberman-Bourchat	+	+	+

Tabel 3.2 Rerata kadar Ureum dan Kreatinin pada kelompok penelitian

Rerata ± SD	Kelompok			
	KN(n=6)	KP(n=6)	P1(n=6)	P2(n=6)
SGOT (IU/L)	140,66 ± 45,18	458,33 ± 157,03	142,16 ± 45,47	147,16 ± 46,48

SGPT (IU/L) 45,16 ± 8,28 96,33 ± 20,29 46,66 ± 7,63 49,16 ± 5,49

Dari tabel 3.2 diatas, menunjukkan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kadar SGOT tiga kali lipat lebih tinggi dan kadar SGPT dua kali lipat lebih tinggi dari nilai normal yang menunjukkan adanya gangguan fungsi hati. Nilai SGOT pada kelompok perlakuan yang diberikan minyak jantan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB selama 28 hari yang diinduksi parasetamol dosis tunggal 2g/KgBB pada hari ke 28 yaitu rata-rata 142,16 (IU/L) dan pada kelompok perlakuan yang diberikan minyak jantan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari yang diinduksi parasetamol dosis tunggal 2g/KgBB pada hari ke 28 yaitu rata-rata 147,16 (IU/L). Nilai SGPT pada kelompok perlakuan yang diberikan minyak jantan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB ditambah madu sidr dengan dosis 1 g/kgBB selama 28 hari yang

diinduksi parasetamol dosis tunggal 2g/KgBB pada hari ke 28 yaitu rata rata 46,66 (IU/L) dan pada kelompok perlakuan yang diberikan minyak jantan hitam dengan dosis 2 ml/kgBB ditambah madu trigona dengan dosis 7,4 ml/kgBB selama 28 hari yang diinduksi parasetamol dosis tunggal 2g/KgBB pada hari ke 28 yaitu rata-rata 49,16 (IU/L). Nilai rata-rata SGOT dan SGPT kelompok P1 lebih mendekati kelompok KN dibanding kelompok P2

Setelah dilakukan pengujian data didapatkan data berdistribusi normal dan mempunyai varian yang sama, maka akan dilanjutkan uji *one-way* ANOVA dengan *post hoc Bonferroni*. Dari hasil uji *one-way* ANOVA didapatkan hasil pada SGOT $p=0,000$ dan SGPT $p=0,000$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan diantara keempat kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda maka dilanjutkan ke uji *post hoc Bonferroni*.

Tabel 3.3 Hasil uji *Bonferroni* kadar SGOT kelompok KN, KP, P1 dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
KN vs KP	0.000	< 0.05	Signifikan
KN vs P1	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KN vs P2	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KP vs P1	0.000	< 0.05	Signifikan
KP vs P2	0.000	< 0.05	Signifikan
P1 vs P2	1,000	> 0.05	Tidak Signifikan

Dari tabel 3.3 didapatkan hasil yang signifikan antara KN dan KP, menunjukkan bahwa parasetamol dapat

meningkatkan kadar SGOT dan menyebabkan gangguan fungsi hati. Didapatkan juga hasil yang signifikan

antara kelompok KP dan P1 dan kelompok KP dan P2 yang memiliki makna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efek hepatoprotektor terhadap parasetamol. Pada kelompok P1 dan P2

didapatkan hasil yang tidak signifikan yang bermakna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama.

Tabel 3.4 Hasil uji *Bonferroni* kadar SGPT kelompok KN, KP, P1 dan P2

Kelompok	Sig.	P	Kemaknaan
KN vs KP	0.000	< 0.05	Signifikan
KN vs P1	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KN vs P2	1.000	> 0.05	Tidak Signifikan
KP vs P1	0.000	< 0.05	Signifikan
KP vs P2	0.000	< 0.05	Signifikan
P1 vs P2	1,000	> 0.05	Tidak Signifikan

Dari tabel 3.4 didapatkan hasil yang signifikan antara KN dan KP, menunjukkan bahwa parasetamol dapat meningkatkan kadar SGPT dan menyebabkan gangguan fungsi hati. Didapatkan hasil yang signifikan antara kelompok KP dan P1 dan kelompok KP dan P2 yang bermakna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efek hepatoprotektor terhadap parasetamol. Pada kelompok P1 dan P2 didapatkan hasil yang tidak signifikan yang bermakna kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama.

PEMBAHASAN

Parasetamol atau *acetaminophen* adalah antipiretik dan anti nyeri yang sangat sering digunakan, namun penggunaan parasetamol yang berlebihan merupakan penyebab umum terjadi hepatotoksisitas pada anak-anak

dan orang dewasa. Parasetamol bersirkulasi bersama dengan protein plasma hingga 50% dan dimetabolisme terutama di hati, tepatnya terjadi pada mikrosom. Rute utama metabolisme dilakukan dengan proses glukuronisasi atau sulfasi, yang menghasilkan metabolit non-toksik, yang dieliminasi dalam urin. Di sisi lain, 5-10% obat dimetabolisme oleh sitokrom *P450 2E1* route, menghasilkan *N-acetylpara-benzo quinone imine* (NAPQI). NAPQI bersifat radikal bebas dan toksik untuk hati, sehingga ketika parasetamol dikonsumsi secara berlebihan kadar NAPQI akan meningkat dan menyebabkan hepatotoksisitas.^{8,9} Penggunaan parasetamol dengan dosis toksik berperan dalam merusak sel hati dan menyebabkan hepatotoksisitas.^{1,10} Pada penelitian ini didapatkan hasil adanya peningkatan rata-rata SGOT dan SGPT pada kelompok KP terhadap kelompok KN dan setelah dilakukan uji *post hoc Bonferroni* didapatkan hasil yang signifikan yang bermakna

parasetamol dengan dosis 2 g/KgBB *single dose* bersifat hepatotoksitas dan berperan dalam menurunkan fungsi hati. Hal ini sesuai dengan penelitian Azamehr N, dkk yang menyatakan parasetamol dosis 2 g/Kgbb *single dose* bersifat toksik dan meningkatkan kadar SGOT dan SGPT.¹¹ Berdasarkan penelitian Govind P, dkk dilakukan uji dengan menggunakan parasetamol dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB untuk melihat dosis mana yang sudah dapat memberikan hepatotoksitas pada tikus. Dari hasil uji didapatkan hasil dosis 500 mg/KgBB *single dose* sudah menyebabkan adanya kerusakan pada hati.¹² Berdasarkan penelitian Abdallah M, dkk yang menggunakan dosis parasetamol 1 g/KgBB *single dose oral* menyatakan dosis parasetamol tersebut menyebabkan gangguan fungsi hati dilihat dari nilai SGPT dan SGOT yang meningkat secara signifikan.⁶

Pada hasil penelitian ini, dilihat dari rata-rata nilai SGOT dan SGPT pada kelompok Perlakuan 1 (P1) minyak jintan hitam dengan dosis 2 ml/KgBB ditambah madu sidr dengan dosis 1 g/KgBB tampak lebih baik dibandingkan dengan kelompok Perlakuan 2 (P2) minyak jintan hitam dengan dosis 2 ml/KgBB ditambah madu trigona dengan dosis 7,4 ml/KgBB. Namun saat dilakukan uji statistic *One Way Anova* terhadap kadar SGOT dan SGPT kelompok P1 dan P2 didapatkan hasil yang tidak signifikan yang memiliki makna bahwa kedua kelompok perlakuan tersebut memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mohamed Abdallah, dkk yang menyatakan bahwa pemberian parasetamol dengan dosis 1g/KgBB per oral dan diberikan minyak jintan hitam 2 ml/KgBB ditambah madu sidr 1g/KgBB efektif dalam menurunkan kadar enzim

SGOT dan SGPT dan efektif sebagai hepatoprotektor dari toksisitas.⁶ Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan Andri Siddiq, dkk yang menyatakan bahwa pemberian minyak jintan hitam 2 ml/KgBB ditambah madu trigona 7.4ml/KgBB efektif dalam menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada jaringan hati dibandingkan dengan pemberian tanpa kombinasi keduanya.⁷ Berdasarkan hasil penelitian Sukamto Mamada, dkk pemberian simvastatin 40 mg/KgBB tidak meningkatkan kadar SGOT dan SGPT tikus secara signifikan namun pemberian simvastatin 40 mg/KgBB ditambah dengan madu trigona konsentrasi 6,5% v/v terlihat hasil kadar SGOT dan SGPT kombinasi tersebut lebih rendah dibandingkan dengan tanpa kombinasi.¹³ Hasil penelitian Mohammed Zeweil, dkk menyatakan pemberian *thioacetamide* 200 mg/KgBB ditambah madu sidr 5 g/KgBB secara efektif menurunkan kadar SGOT dan SGPT.¹⁴ Madu sidr memiliki konsistensi yang lebih kental karena berdasarkan hasil studi madu sidr memiliki kadar air 14,52-19,16% sedangkan madu trigona memiliki kadar air 30,80-33,67%.^{15,16} Adanya perbedaan komposisi air ini yang menyebabkan adanya perbedaan dosis antar kedua jenis madu. Berdasarkan standarisasi IHC komposisi kadar air dari madu secara keseluruhan yang baik yaitu kurang dari 20%.¹⁶ Dapat disimpulkan madu trigona masih belum sesuai standar IHC.

Pada penelitian ini dilakukan uji fitokimia secara kualitatif untuk menilai aktivitas antioksidan pada minyak jintan hitam, madu sidr dan madu trigona. Hasil uji fitokimia minyak jintan hitam menunjukkan kandungan flavonoid, tannin, glikosida, streoid dan triterpenoid positif pada minyak jintan hitam. Hasil

uji ini sesuai dengan penelitian Tiji S, dkk bahwa minyak jintan hitam mengandung metabolit sekunder yang penting dan sebagai sumber senyawa antioksidan yang dapat diandalkan.¹⁷ Hasil uji fitokimia madu trigona dan madu sidr menunjukkan kandungan flavonoid, glikosida, steroid dan triterpenoid positif pada kedua jenis madu. Hasil uji sesuai dengan penelitian Adalina Y, dkk bahwa madu trigona dan madu sidr mengandung komponen aktif terutama flavonoid.¹⁸

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama. Pada penelitian ini masih memiliki kekurangan yaitu penelitian ini hanya melakukan analisis fitokimia secara kualitatif dan ternyata terdapat persamaan kandungan madu sidr dan madu trigona, sehingga pada penelitian selanjutnya untuk mengetahui berapa kadar sebenarnya dari masing-masing madu perlu dilakukan uji kuantitatif dengan menggunakan uji *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan penggunaan dosis yang fokus pada penelitian sebelumnya saja sehingga dosis minyak jintan hitam dan dosis madu kurang bervariasi.

KESIMPULAN

1. Pemberian parasetamol dengan dosis toksik 2 g/KgBB dosis tunggal menyebabkan penurunan fungsi pada hati tikus.
2. Kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgbb/hari dengan madu sidr 1 gr/kgbb/hari memiliki efek hepatoprotektor.
3. Kombinasi minyak jintan hitam 2 ml/kgbb/hari dengan madu trigona

7,4 ml/kgbb/hari dengan madu trigona memiliki efek hepatoprotektor.

4. Kombinasi minyak jintan hitam dengan madu sidr dan madu trigona memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama.
5. Hasil uji fitokimia secara kualitatif madu sidr dan madu trigona memiliki konten yang sama sedangkan minyak jintan hitam memiliki perbedaan yaitu ditemukan senyawa tanin.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai perbandingan pengaruh pemberian minyak jintan hitam ditambah madu sidr dan minyak jintan hitam ditambah madu trigona dengan dosis yang lebih bervariasi.
2. Perlu dilakukan identifikasi kuantitatif dari zat aktif yang terdapat pada minyak jintan hitam, madu sidr dan madu trigona sehingga dapat menentukan dosis dan jenis madu yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, et al. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: A perspective. *Toxicol Res (Camb)*. 2018;7(3):347-357. doi:10.1039/c7tx00340d
2. Tavakkoli A, Mahdian V, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Review on clinical trials of black seed (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone. *J Pharmacopuncture*. 2017;20(3):179-193. doi:10.3831/KPI.2017.20.021
3. Al-Seen MN, El Rabey HA, Zamzami MA, Alnefayee AM. The

- hepatoprotective activity of olive oil and *Nigella sativa* oil against CCl₄ induced hepatotoxicity in male rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):1-14. doi:10.1186/s12906-016-1422-4
5. 4. Hasan M, Khan R, Nasiruddin M, Khan A. Ameliorative Effect of *Nigella sativa* Oil against Paracetamol Induced Hepatic and Renal Damages in Rats. *Br J Pharm Res.* 2016;13(3):1-10. doi:10.9734/bjpr/2016/27597
 6. 5. Adam GO, Rahman MM, Lee SJ, et al. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pac J Trop Med.* 2016;9(3):221-227. doi:10.1016/j.apjtm.2016.01.039
 7. 6. Abdallah M, Zayed M, Kelany M. Antioxidant And Antiapoptotic Effects Of Combined Sidr Honey And *Nigella Sativa* Oil Against Paracetamol-Induced Hepato-Nephrotoxicity In Rats. 2016;22(1).
 8. 7. Siddiq Am, Ilmiawan Mi, Handini M. Protective Effect Of Combination Commercial Black Seed Oil (*Nigella Sativa*) And Honey Against Cisplatin-Induced Hepatotoxicity In Rats. *Muhammadiyah Med J.* 2020;1(2):43. Doi:10.24853/Mmj.1.2.43-48
 9. 8. Hidayat Rp. N-Acetylcysteine Sebagai Terapi Toksisitas Acetaminophen. *J Med Hutama.* 2020;02(01):231-237.
 10. 9. Salsabila K, Krisdayanti E. Potential Ektrakt Of *Moringa Oleifera* As Hepatoprotector To Paracetamol - Induced Hepatotoxicity. 2019;8(2):95.
 11. 10. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini M, Et Al. Hepatotoxicity Of Paracetamol And Related Fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1):95-101.
 12. 11. Azarmehr N, Afshar P, Moradi M, Et Al. Hepatoprotective And Antioxidant Activity Of Watercress Extract On Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity In Rats. *Heliyon.* 2019;5(7):E02072. Doi:10.1016/J.Heliyon.2019.E02072
 13. 12. Pandey G. A Standard Hepatotoxic Model Produced By Paracetamol In Rat A Standard Hepatotoxic Model Produced By Paracetamol In Rat In Recent Years , Many Chemicals And Drugs Such As Alcohol , Barbiturates , Carbon Tetrachloride ,. Published Online 2008.
 14. 13. Mamada Ss, Usmar U, Aliyah A, Et Al. Pengaruh Suplementasi Madu *Trigona* Terhadap Parameter Fungsi Hati Dan Ginjal Tikus Albino (*Rattus Norvegicus*) Yang Diberikan Simvastatin. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy).* 2018;4(1):36-43. Doi:10.22487/J24428744.2018.V4.I1.9960
 15. 14. Zeweil Mm, Sadek Km, Elsadek Mf, Mahmoud Sf, Ahmed Bm, Khafaga Af. Sidr Honey Abrogates The Oxidative Stress And Downregulates The Hyaluronic Acid Concentration And Gene Expression Of Tgf-B1 And Colla1 In Rat Model Of Thioacetamide-Induced Hepatic Fibrosis. *Anim Sci J.* 2020;91(1):1-11. Doi:10.1111/Asj.13434
 16. 15. Saputra Sh, Saragih B, Kusuma I, Arung Et. The Physicochemistry Of Stingless Bees Honey (*Heterotrigona Itama*) From Different Meliponiculture Areas In East Kalimantan, Indonesia . *Proc Jt Symp Trop Stud.* 2021;11:329-336. Doi:10.2991/Absr.K.210408.056

17. 16. Taha Eka, Al-Kahtani S, Taha R. Comparison Of The Physicochemical Characteristics Of Sidr (*Ziziphus Spp.*) Honey Produced By *Apis Florea F.* And *Apis Mellifera L.* *J Apic Res.* 2021;60(3):470-477. Doi:10.1080/00218839.2020.1746036
18. 17. Tiji S, Benayad O, Berrabah M, El Mounsi I, Mimouni M. Phytochemical Profile And Antioxidant Activity Of *Nigella Sativa L* Growing In Morocco. *Sci World J.* 2021;2021. Doi:10.1155/2021/6623609
19. 18. Adalina Y, Kusmiati E, Pudjiani M. Phytochemical Test And Physical Chemical Properties Of Rubber Honey From Three Types Of Bees (*Apis Mellifera*, *Apis Dorsata* And *Trigona Itama*). *Iop Conf Ser Mater Sci Eng.* 2020;935(1). Doi:10.1088/1757-899x/935/1/012007