

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80 % BIJI JINTEN
HITAM (*Nigella sativa* Linn.) INDONESIA TERHADAP KADAR
TRIGLISERIDA DAN KOLESTEROL TOTAL SERUM DARAH TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

SKRIPSI

Oleh:

M. Rizqon Nadif

(12620106)



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**

2016

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80 % BIJI JINTEN
HITAM (*Nigella sativa* Linn.) INDONESIA TERHADAP KADAR
TRIGLISERIDA DAN KOLESTEROL TOTAL SERUM DARAH TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan

Dalam Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh:

M. Rizqon Nadif

NIM: 12620106

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**

2016

**SURAT PERNYATAAN
ORISINALITAS PENELITIAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : M. Rizqon Nadif

NIM : 12620106

Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi / Biologi

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80 % Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia Terhadap Trigliserida dan Kolesterol Total Serum Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Mellitus Tipe 2.

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian ini tidak terdapat unsur-unsur penjiplakan karya penelitian atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur-unsur jiplakan, maka saya bersedia untuk mempertanggung jawabkan, serta diproses sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 20 Juni 2016

Yang Membuat Pernyataan,




M. Rizqon Nadif
NIM: 12620106



Motto

"TAK ADA GADING YANG TAK RETAK".....

Begitulah pepatah mengatakan.

**"Jadikan Sabar dan Salat sebagai Penolongmu"
(QS. Al- Baqarah/2:45) & "Man Jadda Wa Jadda"**

PUSAT PERPUSTAKAAN

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80 % BIJI JINTEN
HITAM (*Nigella sativa* Linn.) INDONESIA TERHADAP KADAR
TRIGLISERIDA DAN KOLESTEROL TOTAL SERUM DARAH TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

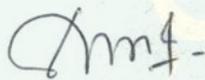
SKRIPSI

Oleh:

**M. Rizqon Nadif
NIM: 12620106**

**Telah Diperiksa dan Disetujui Untuk Diuji
Tanggal 20, Juni 2016**

Dosen Pembimbing I



**Dr. Retno Susiloati, M.Si
NIP: 19671113 199402 2 001**

Dosen Pembimbing II



**Umayatus Syarifah, M.A
NIP: 1982095 200901 2 005**

Tanggal 20, Juni 2016,

Mengetahui

Ketua Jurusan Biologi



**Dr. Evika Sandi Savitri, MP
NIP: 19741018 200312 2 002**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80 % BIJI JINTEN
HITAM (*Nigella sativa* Linn.) INDONESIA TERHADAP KADAR
TRIGLISERIDA DAN KOLESTEROL TOTAL SERUM DARAH TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2**

SKRIPSI

Oleh:

M. Rizqon Nadif
NIM: 12620016

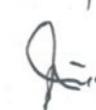
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal 20, Juni 2016

Susunan Dewan Penguji

Tanda Tangan

Penguji Utama : Dr. drh. Hj. Bavvinatul Muchtaromah, M.Si
NIP: 19710919 200003 2 001
Ketua : dr. Nurlaili Susanti, m. Biomed
NIP: 19831024 201101 2 007
Sekretaris : Dr. Retno Susiloati, M.Si
NIP: 19671113 199402 2 001
Anggota : Umayatus Svarifah, M.A
NIP: 1982095 200901 2 005

()
()
()
()

Mengetahui

Ketua Jurusan Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, MP
NIP: 19741018 200312 2 002

Lembar Persembahan

Alhamdulillah.....

Syukur saya haturkan kepada Allah SWT di mana Dia-lah Maha segalanya yang memberikan jalan yang terbaik sehingga saya bisa sampai sekarang, tak lupa salawat dan salam tetap saya haturkan kepada junjungan kita nabi Muhammad SAW, semoga kelak kita bisa bertemu dengan nabi di akherat kelak untuk memperoleh syafaatnya. Amien.

Skripsi ini akan saya persembahkan untuk dua orang yang sangat spesial dalam hidup saya yakni Ibu tercinta Siti Rofi'ah dan Bapak saya H. Zain Fais S., karena beliaulah yang selalu memberikan motivasi, dorongan serta do'a sehingga saya bisa sampai sejauh ini. Dan tak lupa kepada Ibu Retno selaku dosen pembimbing skripsi, ibu maya Ibu dr. Santi, Ibu Bayyin selaku penguji dan juga kepada sahabat-sahabat saya seperjuangan yakni Vikki, Ghozali, amel, Nely, Mas Andre, Mas oyon Kang Basyar beserta dan pihak-pihak yang turut membantu yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu, merekalah yang selama ini sudah memberikan semangat, dorongan, serta memotivasi diri saya agar terus berkembang agar lebih baik kedepannya.

Tanpa mereka diriku yang tidak memiliki ilmu ini tidak akan ada artinya.

Penulis

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT atas rahmat, taufiq dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan lancar . Sholawat dan salam semoga tetap tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, sang pembawa kebenaran yang hakiki. Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penulisan laporan ini. Untuk itu, iringan doa dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Ibu Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang dan selaku dosen penguji.
2. Ibu Dr. Evika Sandi Savitri, M.P selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Dr. Retno Susiloati, M.Si dan Ibu Umayatus Syarifah, M.A selaku dosen Pembimbing skripsi dan dosen pembimbing agama, karena atas bimbingan, pengarahan, dan kesabarannya penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
4. Ibu dr. Nurlaili Susanti, m. Biomed selaku ketua sekaligus penguji .
5. Ibu dan Bapak tercinta yang dengan sepenuh hati memberikan dukungan moril dan spiritual sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Para dosen dan juga laboran yang telah memberikan ilmu serta wawasannya hingga saya bisa sampai saat ini.
7. Kawan-kawan seperjuangan yaitu mas basyar, mas andre, mas oyon, serta kawan senasib sepenanggungan yaitu Vikki, Amel, Nely, dan Bang Jali yang telah ikut memberikan dukungan dalam penyelesaian laporan PKLI ini.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan menambah Khazanah ilmu bagi pembaca

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Malang, 20 Juni 2016.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGAJUAAAN	iii
HALAMAN SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN .	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSETUJUAN PENELITIAN.....	vii
HALAMAN PENGESAHAN PENELITIAN	viii
HALAMAN PERSEMBAHAN	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK INDONESIA.....	xvii
ABSTRAK INGGRIS	xviii
ABSTRAK ARAB	xix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Hipotesis.....	7
1.5 Manfaat Penelitian	7
BAB II. Tinjauan Pustaka.....	8
2.1 Diabetes mellitus.....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.2 Patofisiologi Diabetes mellitus	9

2.3 Diabetes mellitus (DM) tipe 2.....	9
2.3.1 Definisi.....	9
2.3.2 Patofisiologi Diabetes tipe 2.....	10
2.4 Dislipidemia pada Diabetes Mellitus tipe 2.....	10
2.5 Triad Lemak Ideal.....	12
2.5.1 Kolesterol total dan kolesterol LDL.....	12
2.5.2 Trigliserida (TG).....	14
2.5.3 Kolesterol HDL.....	15
2.6 Lipoprotein.....	16
2.7 Metabolisme Lipoprotein.....	18
2.7.1 Jalur Eksogen.....	18
2.7.2 Jalur Endogen.....	19
2.8 Metabolisme Lipoprotein Pada Penderita Diabetes Mellitus tipe 2.....	20
2.9 Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i> Linn.).....	22
2.9.1 Taksonomi Dan Klasifikasi.....	22
2.9.2 Morfologi Jinten Hitam.....	22
2.9.3 Kandungan dan Kasiat Jinten Hitam.....	23
2.10 Jinten Hitam Sebagai Antidiabetogenik.....	27
2.11 Metformin sebagai antidiabetogenik.....	28
2.12 <i>Streptozotocin</i> (STZ).....	29
BAB III METODE PENELITIAN.....	31
3.1 Rancangan Penelitian.....	31
3.2 Variable Penelitian.....	31
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.4 Populasi dan Sampel.....	32
3.5 Alat dan Bahan.....	32
3.5.1 Alat.....	32
3.5.2 Bahan.....	32
3.6 Waktu Pelaksanaan Kegiatan Penelitian.....	33
3.7 Prosedur Penelitian.....	33

3.7.1 Pembuatan Hewan Model Diabetes Melitus Tipe 2.....	33
3.7.1.1 Aklimatisasi Hewan Coba.....	33
3.7.1.2 Prosedur Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2	34
3.7.1.3 Perlakuan <i>High Fat Diet</i> (HFD).....	36
3.7.1.4 Pembuatan <i>Streptozotocin</i> (STZ)	36
3.7.2 Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (<i>Nigella sativa</i> L.) Indonesia.....	36
3.7.2.1 Prosedur Pemberian Terapi.....	37
3.7.2.2 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%	38
3.7.2.3 Pembuatan Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (<i>Nigella sativa</i> L.) Indonesia.....	38
3.7.2.4 Penentuan Dosis Metformin.....	39
3.8 Teknik Pengumpulan Data.....	39
3.8.1 Pengambilan Serum Darah.....	39
3.8.2 Penentuan Kadar Kolesterol Total (KT)	39
3.8.3 Penentuan Kadar Trigliserida (TG).....	40
3.9 Analisis Data	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.1.1 Kadar Koleterol Total	41
4.1.2 Kadar Trigliserida	45
4.2 Pembahasan.....	48
4.3 Kajian Keislaman Terkait Hasil Penelitian	54
BAB V PENUTUP.....	56
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN.....	67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.3 : Pedoman klinis untuk menghubungkan profil lipid dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (PKV)	12
Tabel 4.1.1: Hasil rata-rata kolesterol total setelah dilakukan treatment jinten hitam (<i>Nigella sativa</i> Linn.) dengan masing-masing dosis di setiap perlakuan.	43
Tabel 4.1.2: Hasil rata-rata trigliserida setelah dilakukan treatment jinten hitam (<i>Nigella sativa</i> Linn.) dengan masing-masing dosis di setiap perlakuan.	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Anatomi sel β pankreas dan organ pancreas	8
Gambar 2.2: Transport kolesterol ke jaringan tubuh manusia	14
Gambar 2.3: Metabolisme lipoprotein pada resistensi insulin	21
Gambar 2.4: Tanaman jinten hitam (<i>Nigella sativa</i> Linn.)	24
Gambar 2.5 : Biji Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i> Linn.)	25
Gambar 2.6: struktur kimia <i>Streptozotocin</i> (Lenzen, 2008)	30
Gambar 4.1.1: Diagram nilai rata-rata perubahan kolesterol total sesudah perlakuan pemberian ekstrak etanol 80 % biji jinten hitam (<i>Nigella sativa</i> Linn.) dengan dosis yang berbeda	44
Gambar 4.1.2 : Diagram nilai rata-rata perubahan kadar Trigliserida sesudah perlakuan pemberian ekstrak etanol 80 % biji jinten hitam (<i>Nigella sativa</i> Linn.) dengan dosis yang berbeda	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Kerangka konsep penelitian

Lampiran 2: Alur penelitian

Lampiran 3: Dokumentasi penelitian

Lampiran 4: Data Pengukuran Rerata Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

Lampiran 5: Hasil Analisis ANOVA Rata-rata Kadar Kolesterol Total dan
Trigliserida

Lampiran 6: Penentuan dan perhitungan dosis



ABSTRAK

Nadif, M. Rizqon. 2016. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80 % Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia Terhadap Kadar Triglicerida dan Kolesterol Total Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Tipe 2.** Pembimbing: Dr. Dra. Retno Susilowati, M.Si, Umayatus Syarifah, M.A.

Kata Kunci: Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.), Kolesterol total (KT), Triglicerida (TG). EBJI.

Peningkatan kadar Triglicerida (TG) dan kolesterol dalam darah merupakan salah satu gejala diabetes mellitus tipe 2, pada tahapan lebih lanjut memicu terjadinya dislipidemia dan penyakit kardiovaskuler. Salah satu cara penurunan kadar triglicerida (TG) kolestrol total (KT) yang sekarang dikembangkan adalah pengobatan dengan jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) yang mengandung bahan aktif antara lain *Timoquinont* dan *Phytosterol*. Bahan antioksidan aktif tersebut diduga mampu menurunkan kadar kolesterol darah, serta menghalangi adanya oksidasi kolesterol LDL dalam tubuh. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek ekstrak etanol 80% jinten hitam terhadap triglicerida dan kadar kolesterol total darah tikus model diabetes tipe 2.

Penelitian ini bersifat eksperimental, sampel 24 ekor tikus wistar jantan rata-tara umur 6-8 bulan, 4 ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah tikus normal (K-), tikus DM 2 dengan pemberian meformint (K-), dan 4 perlakuan yaitu EBJI dosis 0, dosis 24, dosis 48, dan dosis 72 mg/kg BB/hari selama \pm 30 hari, dan pemberian HFD selama 2 bulan dan induksi STZ peroral sebanyak 2 kali. Kadar glukosa diukur dengan alat Gluco dr. merk *ACCU Check* dan kadar kolesterol darah diukur menggunakan alat *Blood Analyzer* metode *direct homogenous assay* dengan reagent kolesterol dan triglicerida merk *Biosystem*. Data diuji menggunakan uji normalitas, uji homogenitas, uji *ANOVA* menggunakan satu jalur, dan diuji dengan uji *BNJ* signifikansi 0.05.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari uji normalitas denga uji Kolmogorov smirnov di peroleh data $P > 0.05$ (normal), kemudian diuji homogenitas didapatkan bahwa $P > 0.05$ (homogen), selanjutnya diuji *ANOVA ONE WAY* maka di peroleh data $P > 0.05$, maka dapat dikatakan bahwa pada pemberian ekstrak etanol 80% biji jinten hitam Indonsia terhadap kadar kolesterol serum (TG.KT) darah belum ada penurunan secara signifikan.

ABSTRACT

Nadif, M. Rizqon. 2016. **The influence of giving etanol extract 80% black cumin (*Nigella sativa* linn) of Indonesia to Triglicerida and total cholesterol of diabetes model type 2 Rat blood (*Rattus norvegicus*).**
Advisor: Dr. Dra. Retno Susilowati, M.Si, Umayatus Syarifah, M.A.

Key Words : Black Cumin (*Nigella sativa* Linn.), Total Cholesterol (KT), Triglicerida (TG), EBJI.

The increase of Triglicerida (TG) and total cholesterol in mouse blood are the indication of diabetes type 2, in the next step it triggers a disclipemedia and cardiovascular disease. Hence, a way of decreasing amount of Triglicerida (TG) total cholesterol (KT) which has been developing is a treatment of black cumin (*Nigella Sativa* Linn). It contains active substance *Timoquinont* and *Phytosterol*. The Active atioxidant substance is able to decrease the amount of cholesterol, and hamper LDL oxidization in the body.

It is an experimental research, it employed 24 samples of male wistar mouse which has in 6-8 month of age, 4 repetition. It employed normal mouse (K-), mouse DM2 by giving metformin (K-) and 4 treatments that are EBJI dose 0, dose 24, dose 48, and dose 72 mg/kg BB/days in \pm 30 days, and giving HFD in 2 months and 2 times of induction *STZ* per oral. The amount of glucose was measured by Gluco dr. *ACCU Check* and the amount of cholesterol was measured by *Blood Analyzer* tool, direct homogeneous assay method, with cholesterol reagent and *Biosystem* triglicerida. Data was analyzed by normality, homogeneity, *ANOVA* one way, and *BJN* test by significance 0.05.

Based on the results showed that based on normality and Kolmogorov smirnov test known that the data was $p > 0.05$ (normal), then from homogeneity test was $P > 0.05$ (homogeneous), then *ANOVA ONE WAY* showed $p > 0.05$. In conclusion, giving extract ethanol 80% of Indonesia black cumin to cholesterol serum (TG.KT) has not decreased significantly.

الملخص

نظيف رزقا محمد، 2016. تأثير 80% إيثانول مقتطفات من بذور الكمون الأسود (الحبة السوداء لين). اندونيسيا ضد الشحوم الثلاثية ومستويات الكوليسترول إجمالي الدم الجرذ (الجرذ النرويجي) اكتب 2 من داء السكري نموذج المستشار: د غرفة المعيش : رتنو صصلوتى، مساء، امتتش شرفه م ا.

كلمات البحث: الكمون الأسود (الحبة السوداء لين)، الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية. *EBJI*.

مستويات مرتفعة من الدهون الثلاثية (*TG*) والكوليسترول في الدم هي واحدة من أعراض مرض السكري نوع السكري 2، على مزيد من اضطراب شحوم الدم مرحلة الزناد وأمراض القلب والأوعية الدموية. طريقة واحدة لخفض مستويات الدهون الثلاثية (*TG*) الكوليسترول الكلي (*KT*) يجري تطويرها هو العلاج مع الحبة السوداء (حبة البركة لين)، الذي يحتوي على المادة الفعالة، من بين أمور أخرى *Timoquinont* وفيتوستيرول. كانت المكونات المضادة للأكسدة النشطة يزعم قدرة على خفض نسبة الكوليسترول في الدم، ويمنع أكسدة الكوليسترول الضار في الجسم. وكان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد تأثير استخراج الإيثانول 80% من الكمون الأسود على الدهون الثلاثية ومجموع مستويات الكوليسترول في الدم نموذج الفئران من مرض السكري من النوع 2.

وتعد هذه الدراسة التجريبية، وعينات من 24 من الذكور ويستار الفئران تارا متوسط عمر 6-8 أشهر، وأربعة مكررات. العلاج المستخدمة هي الفئران العادية (*K*)، 2 الفئران *DM 2* بواسطة إدارة *metformin (K)*، و 4 العلاج الذي جرعات *EBJI 0*، 24 جرعة، 48 جرعة، وجرعة من 72 ملغ / كغ من وزن الجسم / يوم ل ± 30 يوما، وتوفير *HFD* لمدة 2 أشهر، وتحريض *STZ* شفويا 2 مرات. تم قياس مستويات الجلوكوز عن طريق *Gluko* د. تحقق العلامات التجارية *ACCU* ومستويات الكوليسترول في الدم وقياس باستخدام الطريقة المباشرة محلل الدم *homogenous* كاشف فحص مع العلامات التجارية الكوليسترول والدهون الثلاثية النظم البيولوجية. تم اختبار البيانات باستخدام اختبار الحياة الطبيعية، واختبار التجانس، أنوفا اختبار باستخدام مسار واحد، واختبار مع 0.05 أهمية *BNJ*.

وأظهرت النتائج أن المباني اختبار الحياة الطبيعية كولموجوروف سميرونوف في البيانات التي تم الحصول عليها $P < 0.05$ (العادي)، ثم اختبار وجد تجانس أن $P < 0.05$ (متجانسة)، ثم اختبار *ANOVA* ثم في البيانات التي تم الحصول عليها، فإنه يمكن أن يقال $P < 0.05$ ان الإدارة وكان 80% استخراج الإيثانول من بذور الكمون الأسود/ندونيسيا على مستويات الكوليسترول في الدم (*TG.KT*) الدم أي انخفاض كبير.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit diabetes mellitus (DM) atau penyakit gula darah merupakan salah satu penyakit yang cukup menonjol diantara penyakit-penyakit lain seperti penyakit jantung dan pembuluh darah, serta penyakit kanker. Pasien diabetes mencapai 2,1 % dari seluruh penduduk dunia 171 juta orang pada tahun 2000 menurut WHO. Sekitar 60 % jumlah pasien tersebut terdapat di Asia. Adapun menurut berbagai penelitian yang telah dilakukan di Indonesia, tingkat kekerapan penyakit diabetes mellitus di Indonesia berkisar antara 1,2-2,3 % dari jumlah penduduk yang berusia di atas 15 tahun. Angka tersebut cenderung meningkat seiring dengan tingkat pertumbuhan ekonomi. Beberapa tahun terakhir, angka di atas semakin meningkat, terutama pada kelompok pasien diatas umur 45 tahun (Mahendra, dkk, 2008).

Melihat pola penambahan penduduk saat ini, di perkirakan pada tahun 2030 jumlah pasien diabetes mellitus akan meningkat 2 kali lipat dari angka penderita diabetes pada tahun 2000. Penderita diabetes mellitus sendiri di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta orang. Jumlah tersebut menempatkan Indonesia pada peringkat keempat Negara dengan jumlah penyakit diabetes terbesar di dunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat. Diperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia akan meningkat lebih dari 2 kali lipat pada tahun 2030, yaitu menjadi 21,3 juta orang (Mahendra, dkk, 2008).

Terjadinya penyakit degeneratif seperti DM tipe 2 kebanyakan di sebabkan oleh banyak faktor yang mempengaruhi salah satunya lingkungan dalam hal ini pola makan yang kurang sehat dan kurangnya olah raga (*exercis*) yang kemungkinan mengkonsumsi makanan yang malnutrisi secara berlebihan. Dalam mengkonsumsi makanan agama Islam selalu mengajarkan agar umat tidak berlebih-lebihan dalam makan. Sebagaimana dalam firman Allah dalam (QS. Al-A'raf/7:31).

﴿يَبْنَىِٔ ءَاۤءِمَ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا ۗ اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ﴾

Artinya: “Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di Setiap (memasuki) masjid, Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan” (QS. Al-A'raf/7:31).

Menurut Mahmud (2007), yang di maksud berlebih-lebihan (وَلَا تُسْرِفُوْا) pada ayat di atas adalah sesuatu yang melampaui batas yang dibutuhkan oleh tubuh dan jangan pula melampaui batas-batas makanan yang diharamkan. Karena pola makan yang berlebihan mengakibatkan gangguan pencernaan, kegemukan, penyakit-penyakit alat pencernaan, dan hati. Salah satu penyakit yang disebabkan akibat perubahan pola makan (gaya hidup) adalah penyakit diabetes mellitus tipe 2.

DM dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang mempengaruhi kualitas hidup penyandanginya sehingga perlu mendapatkan perhatian serius dari semua pihak, mengingat penyakit metabolik ini dapat mengenai laki-laki maupun

perempuan dari semua umur baik pada anak, remaja, dewasa maupun usia lanjut (Sudoyo, 2009). Menurut Sherwood (2010), gejala-gejala akut DM disebabkan oleh efek hormon insulin yang tidak adekuat. Karena insulin adalah satu-satunya hormon yang dapat menurunkan kadar glukosa darah.

Menurut Price (2005), mengatakan bahwa pada orang DM regulasi hormon insulin terhadap glukosa darah mengalami gangguan, akibat tidak tersekresinya insulin oleh sel β pankreas seperti yang terjadi pada DM tipe 1 ataupun terjadi ketidakpekaan sel-sel target yakni jaringan perifer (otot dan hati) pada insulin (resistensi) terhadap keberadaan insulin seperti yang terjadi pada DM tipe 2. Hal ini menyebabkan keadaan hiperglikemia dan menyebabkan banyak efek merugikan pada tubuh. Selain itu menurut Longo (2012), ciri yang menonjol pada DM tipe 2 adalah kombinasi dari kerentanan genetik dan obesitas.

Selain pada karbohidrat, insulin sangat membantu berjalannya metabolisme lipid secara fisiologis. Berdasarkan pengaruhnya terhadap lipid, jika terjadi defisiensi atau resistensi insulin maka keseimbangan metabolisme lipid akan terganggu, dan berakhir dengan hiperlipidemia pada pasien DM 2 (Price, 2005). Selain itu terjadi penurunan masuknya asam lemak dari darah ke dalam jaringan adiposa, sehingga kadar trigliserida di darah meningkat (Sudoyo, 2009).

Konsentrasi kolesterol total darah atau *Total Plasma Cholesterol* (TPC) merupakan resultan dari molekul- molekul lipoprotein kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan HDL. Konsentrasi kolesterol total darah dapat melebihi batas normalnya karena berbagai hal, antara lain akibat kelainan genetik, obesitas, asupan makanan kaya kolesterol, asam lemak jenuh, dan lanjut usia, serta

gangguan metabolisme (Linder, 1992). Keadaan ini disebut hiperkolesterolemia.

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan berlemak dan hati, dalam usus halus akan diserap kedalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap dalam bentuk asam lemak bebas sedangkan kolesterol diserap sebagai kolesterol. Setelah melewati mukosa usus halus, asam lemak bebas diubah menjadi trigliserida dan kolesterol diesterifikasi menjadi kolesterol ester. Kedua jenis molekul ini bersamaan dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang di sebut dengan kilomikron (Shepherd, 2001).

Dengan adanya penyakit yang degeneratif seperti diabetes mellitus, maka perlu adanya formula khusus yang dapat menyembuhkan serta mengembalikan fungsi dari pankreas agar lebih optimal dalam menghasilkan insulin. Ada berbagai macam tanaman yang dapat digunakan sebagai obat berbagai penyakit yang tentunya telah teruji banyak manfaatnya sejak zaman Nabi Muhammad SAW , salah satunya adalah *habbatus-sauda'* atau jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.)

Rosullulah dalam hadist yang diriwayatkan oleh Ibnu Majah No. 3438 bersabda:

إِنَّ فِي الْحَبَّةِ السَّوْدَاءِ شِفَاءً مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ وَالسَّامُ الْمَوْتُ وَالْحَبَّةُ السَّوْدَاءُ الشُّونِيزُ

Artinya : *Sesungguhnya dalam habbatus sauda' (jinten hitam) terdapat obat dari segala jenis penyakit kecuali as saam, & as saam adalah kematian, & habbatus sauda' adl Asy syuniz. (HR. Ibnu Majah No.3438).*

Sejak jaman dahulu jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dapat mengobati segala macam penyakit, bahkan oleh orang Asia, Timur Tengah, dan Afrika jinten

hitam (*Nigella sativa* Linn.) digunakan sebagai obat kencing manis atau diabetes mellitus. Dalam masyarakat Islam penggunaan jinten hitam adalah termasuk pengobatan ala nabi (*tibbun nabawi*).

Komposisi gizi *Nigella sativa* Linn., yaitu protein: 21 % , karbohidrat: 35%, lemak: 35-38 % , sisanya berupa vitamin, mineral, dan zat lain seperti tannin, lipase, saponin, seng (ZN) dan *phytosterol*. Seng mempunyai efek yang sama dengan *thymoquinone* yaitu sebagai antioksidan kuat sehingga dapat melawan efek antioksidan dari *streptozotocin* (STZ) obat diabetogenik. Sedangkan *phytosterol* mempunyai struktur mirip kolesterol sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol melalui kompetisi penyerapan (absorb) di usus (Rofles, 2006). Selain itu terdapat kandungan *thymoquinone* yang berfungsi sebagai antidiabetogenik.

Selama ini jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) yang digunakan oleh produk-produk herbal berstandar berasal dari luar Indonesia dan sudah diketahui khasiatnya dan umumnya pelarut yang paling sering digunakan untuk mengesktrak bahan aktif dari tumbuhan adalah etanol. Menurut Mardaningsih et al. (2012), etanol telah banyak digunakan sebagai pelarut bidang pangan dan obat-obatan dan cenderung lebih aman dibandingkan eter dan aseton. Akan tetapi penelitian ini menggunakan bahan jinten hitam (*Nigella sativa* Linn) yang berasal dari Indonesia sebagai bahan alam antioksidan pada diabetes mellitus tipe 2, serta masih perlu dibuktikan lagi dalam hal ini terkait dosis yang tepat. Maka dari itu penulis tertarik meneliti efek pemberian ekstrak etanol 80% ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia terhadap kadar trigliserida dan kolesterol

total serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2 dan mengetahui takaran dosis yang baik dan tepat pada penelitian.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan permasalahan yang sudah dipaparkan, peneliti menentukan beberapa rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia terhadap kadar trigliserida dan kolesterol total serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2?.
2. Berapa dosis pemberian minyak biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia yang paling efektif mengontrol kadar trigliserida dan kolesterol total serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2?.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang sudah ditentukan, dapat diketahui tujuan dari penelitian ini meliputi:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia terhadap kadar trigliserida dan kolesterol total serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2.
2. Berapa dosis pemberian minyak biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia yang paling efektif mengontrol kadar trigliserida dan kolesterol total serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2.

1.4 Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol 80% biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia mampu menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol total serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang efek antidiabetik minyak jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) pada penderita diabetes mellitus tipe 2 resistensi insulin.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi langkah awal dalam upaya memanfaatkan minyak jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) asal Indonesia sebagai terapi antidiabetik yang bersumber dari *sunnah Nabi*.

BAB II

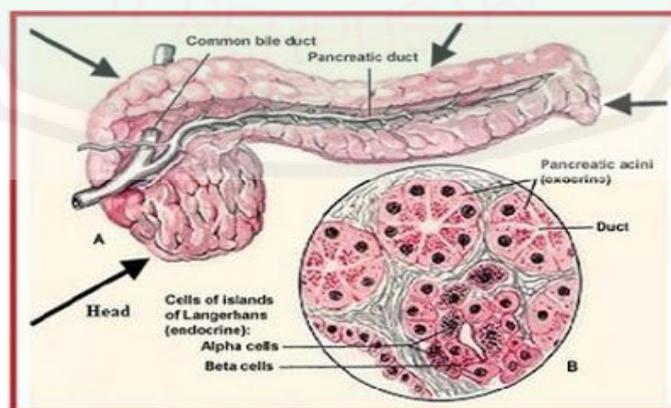
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang berlangsung kronik dimana penderita diabetes tidak bisa memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif sehingga terjadilah kelebihan gula di dalam darah dan baru dirasakan setelah terjadi komplikasi lanjut pada organ tubuh (Misnadiarly, 2006).

Diabetes mellitus merupakan sekelompok kelainan heterogen yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Glukosa dibentuk di hati dari makanan yang dikonsumsi. Insulin, yaitu suatu hormon yang diproduksi pankreas, mengendalikan kadar glukosa dalam darah dengan mengatur produksi dan penyimpanannya (Smeltzer & Bare, 2002).



Gambar 2.1: Anatomi sel β pankreas dan organ pankreas .

2.2 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu (1) Diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM = *insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe I, dan (2) Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM = *non-insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe II (Rowland dan Bellush, 1989; Kahn, 1995).

2.3 Diabetes mellitus (DM) tipe 2

2.3.1 Definisi

Diabetes mellitus sebelumnya dikatakan diabetes tidak tergantung insulin atau diabetes pada orang dewasa. Ini adalah istilah yang digunakan untuk individu yang relatif terkena diabetes (bukan yang absolut) defisiensi insulin. Orang dengan jenis diabetes ini biasanya resisten terhadap insulin. Ini adalah diabetes sering tidak terdiagnosis dalam jangka waktu yang lama karena hiperglikemia ini sering tidak berat cukup untuk memprovokasi gejala nyata dari diabetes. Namun demikian, pasien tersebut adalah risiko peningkatan pengembangan komplikasi macrovascular dan mikrovaskuler (WHO,1999). Faktor yang diduga menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia ini adalah adanya kombinasi antara kelainan genetik, obesitas, inaktifitas, faktor lingkungan dan faktor makanan (Tjekyan, 2007).

2.3.2 Patofisiologi Diabetes tipe 2

Secara patofisiologi, DM tipe 2 disebabkan karena dua hal yaitu (1) penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin, peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin, dan (2) Penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Sebagian besar DM tipe II diawali dengan kegemukan karena kelebihan makan. Sebagai kompensasi, sel β pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia).

Pada sebagian orang kepekaan jaringan terhadap kerja insulin tetap dapat dipertahankan sedangkan pada sebagian orang lain sudah terjadi resistensi insulin dalam beberapa tingkatan. Pada seorang penderita dapat terjadi respons metabolik terhadap kerja insulin tertentu tetap normal, sementara terhadap satu atau lebih kerja insulin yang lain sudah terjadi gangguan. Resistensi insulin merupakan sindrom yang heterogen, dengan faktor genetik dan lingkungan berperan penting pada perkembangannya. Selain resistensi insulin berkaitan dengan kegemukan, terutama gemuk di perut, sindrom ini juga ternyata dapat terjadi pada orang yang tidak gemuk. Faktor lain seperti kurangnya aktifitas fisik, makanan mengandung lemak, juga dinyatakan berkaitan dengan perkembangan terjadinya kegemukan dan resistensi insulin (Indraswari, 2010).

2.4 Dislipidemia pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Dislipidemia merupakan salah satu gejala sindrom metabolik yang ditandai dengan abnormalitas profil lipid, seperti meningkatnya kadar kolesterol

total, kolesterol LDL, trigliserida dan menurunnya kadar kolesterol HDL (Sargowo, 2011). Dislipidemia dibagi menjadi dua jenis yaitu hipolipidemia dan hiperlipidemia. Hiperlipidemia dapat bersifat primer ataupun sekunder dari keadaan lain yang mendasari seperti hipotiroidisme dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol dengan baik. Secara klinis hiperlipidemia diklasifikasikan menjadi hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia dan campuran keduanya. (Warwe, 2006)

Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2004, prevalensi dislipidemia di Indonesia pada usia 25 hingga 34 tahun sebesar 9,3 % sementara pada usia 55-64 tahun sekitar 15,5 %.²⁶ Dislipidemia diklasifikasikan menjadi dislipidemia ringan (kenaikan kolesterol LDL 130 – 159 mg/dl), dislipidemia sedang (kenaikan kolesterol LDL 160 – 219 mg/dl dan/atau kolesterol total 240–300 mg/dl) dan dislipidemia berat (kenaikan kolesterol LDL > 220 mg/dl) (Price, 2003).

Dislipidemia biasanya tidak menimbulkan gejala, kadar LDL tinggi dapat menyebabkan *xantelasma* kelopak mata, arcus cornea dan penumpukan LDL pada *tendon achilles*, siku dan tendon lutut serta sendi metakarpofalangealis, dalam jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Trigliserida tinggi (>1000mg/dl) dapat menyebabkan pankreatitis akut. (Bays *et al.*, 2013).

Dislipidemia bila terdapat kadar level plasma, total kolesterol ≥ 240 mg/dl, LDL ≥ 160 mg/dl, trigliserida ≥ 200 mg/dl, atau HDL < 40mg/dl. Angka patokan kadar lipid yang memerlukan pengelolaan, penting dikaitkan dengan terjadinya komplikasi kardiovaskular. Dari berbagai penelitian jangka panjang di negara-

negara barat, yang dikaitkan dengan besarnya risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular (PKV), dikenal patokan kadar kolesterol sebagai berikut:

Tabel 2.3: Pedoman klinis untuk menghubungkan profil lipid dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (PKV) (Bahri. 2004).

	Diinginkan (mg/dl)	Diwaspadai (mg/dl)	Berbahaya (mg/dl)
Kolesterol Total	< 200	200 - 239	≥ 240
Kolesterol LDL			
- Tanpa PKV	< 130	130 - 159	≥ 160
- Dengan PKV	< 100		
Kolesterol HDL	≥ 45	36 - 44	≤ 35
Trigliserida			
- Tanpa PKV	≤ 200	200 - 399	≥ 400
- Dengan PKV	< 150	250 - 499	≥ 500

Secara ideal pengontrolan profil lipid harus menguahkan agar tercapai nilai triad lipid ideal.

2.5 Triad Lemak Ideal

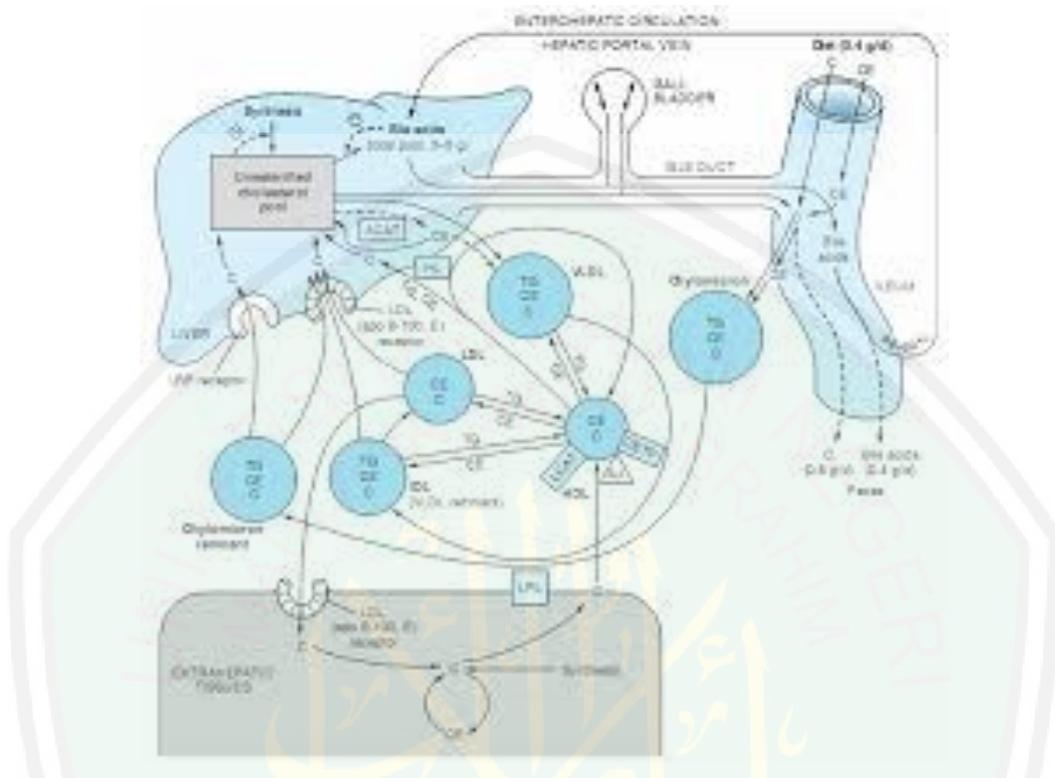
2.5.1 Kolesterol total dan kolesterol LDL

Kolesterol merupakan salah satu dari komponen lemak itu sendiri. Kehadiran lemak sendiri dalam tubuh kita sesungguhnya memiliki fungsi sebagai zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh disamping zat gizi lainnya seperti karbohidrat, protein, vitamin dan mineral yang mempunyai fungsi dalam tubuh yaitu untuk melapisi dinding sel tubuh, membentuk asam empedu, membentuk hormon seksual, berperan dalam pertumbuhan jaringan saraf dan otak. Kolesterol

sebanyak 75% dibentuk di organ hati sedangkan 25% diperoleh dari asupan makanan. Kenaikan kadar kolesterol di atas nilai normal diantaranya disebabkan oleh berlebihnya asupan makanan yang berasal dari lemak hewani, telur dan serta makanan-makanan yang dewasa ini disebut sebagai makanan sampah (*junk food*) (Gandha, 2008).

Delapan puluh persen kolesterol dihasilkan dari dalam tubuh (pembentukan oleh hati) dan 20 persen sisanya dari luar tubuh (makanan yang dikonsumsi). Kolesterol adalah produk khas hasil metabolisme hewan dan produk olahannya seperti kuning telur, daging, hati, otak, susu, keju, mentega, dan lain-lain. Kolesterol yang berasal dari makanan jarang dalam bentuk kolesterol bebas, biasanya berbentuk kolesterol dengan asam lemak atau sering disebut ester kolesterol. Kolesterol hanya terdapat pada sel-sel hewan dan manusia, tidak terdapat pada sel tumbuh-tumbuhan (Murray *et al.*, 2003).

LDL disebut juga β -lipoprotein yang mengandung 21% protein dan 78% lemak. LDL dikatakan kolesterol jahat karena LDL berperan membawa kolesterol ke sel dan jaringan tubuh, sehingga bila jumlahnya berlebihan, kolesterol dapat menumpuk dan mengendap pada dinding pembuluh darah dan mengeras menjadi plak. Plak dibentuk dari unsur lemak, kolesterol, kalsium, produk sisa sel dan materi-materi yang berperan dalam proses pembekuan darah. Hal inilah yang kemudian dapat berkembang menjadi menebal dan mengerasnya pembuluh darah yang dikenal dengan nama aterosklerosis (Gandha, 2008).



Gambar 2.2: Transport kolesterol ke jaringan tubuh manusia.

2.5.2 Triglicerida (TG)

Triglicerida adalah asam lemak dan merupakan jenis lemak yang paling banyak di dalam darah. Kadar triglicerida yang tinggi dalam darah (hipertrigliceridemia) juga dikaitkan dengan terjadinya penyakit jantung koroner. Tingginya triglicerida sering disertai dengan keadaan kadar HDL rendah. Sementara yang lebih mengerikannya lagi, ditemukan pula pada kadar triglicerida diatas 500 mg/dl dapat menyebabkan peradangan pada pankreas. Kadar triglicerida dalam darah banyak dipengaruhi oleh kandungan karbohidrat makanan dan kegemukan (Gandha, 2008).

Trigliserida atau triasilgliserol merupakan lemak netral yang terdiri atas sebuah gliserol dan tiga rantai asam lemak serta disintesis di hati dan usus halus (Chen, 2006). Menurut Guyton dan Hall (1997), trigliserida dipakai dalam tubuh terutama untuk menyediakan energi bagi berbagai proses metabolik.

Seluruh jenis lipoprotein berperan untuk mengangkut trigliserida, namun sebagian besar dari trigliserida diangkut oleh VLDL dan kilomikron. Campuran dari trigliserida teremulsifikasi tampak dalam jumlah besar setelah mengkonsumsi pangan tinggi lemak, umumnya dalam darah yang mengalir dari empedu ke hati (Ravnskov, 2004).

Sebagian besar lemak dan minyak di alam terdiri atas 97 persen trigliserida sisanya berbentuk kolesterol dan fosfolipid. Lemak disimpan di dalam tubuh dalam bentuk trigliserida. Apabila sel membutuhkan energi, enzim lipase dalam sel lemak akan memecah trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas serta melepaskannya ke dalam pembuluh darah (Krause's, 2012).

2.5.3 Kolesterol HDL

HDL disebut juga α -lipoprotein mengandung 30% protein dan 48% lemak. HDL dikatakan kolesterol baik karena berperan membawa kelebihan kolesterol di jaringan kembali ke hati untuk diedarkan kembali atau dikeluarkan dari tubuh. HDL ini mencegah terjadinya penumpukkan kolesterol di jaringan, terutama di pembuluh darah. Kadar HDL menurun biasanya terlihat pada pria, obesitas, diabetes melitus, hipertrigliseridemia, dan lipoproteinemia sedangkan peningkatan HDL terjadi pada wanita, penurunan berat badan, olahraga teratur, dan berhenti merokok (Gandha, 2008).

Fungsi HDL antara lain:

1. Meningkatkan sintesis reseptor LDL
2. Diduga sebagai sumber bahan pembentukan *prostasiklin* yang bersifat anti trombosis
3. Sebagai sumber *apoprotein* untuk metabolisme VLDL *remnant* dan kilomikron *remnant* (Gandha, 2009).

2.6 Lipoprotein

Pada umumnya lemak tidak larut dalam air, yang berarti juga tidak larut dalam plasma darah. Agar lemak dapat diangkut ke dalam peredaran darah, maka di dalam plasma darah, lemak akan berikatan dengan protein spesifik membentuk suatu kompleks makro molekul yang larut dalam air. Ikatan antara lemak (kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid) dengan protein ini disebut Lipoprotein (Mahley, 2003).

Tubuh mengatur kadar lipoprotein melalui beberapa cara (Rader dan Hobbs, 2005) :

1. Mengurangi pembentukan lipoprotein dan mengurangi jumlah lipoprotein yang masuk ke dalam darah.
2. Meningkatkan atau menurunkan kecepatan pembuangan lipoprotein dari dalam darah.

Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density*

Lipoprotein (HDL). Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi yang berbeda dan dipecah serta dibuang dengan cara yang sedikit berbeda (Rader dan Hobbs, 2005).

Kilomikron merupakan lipoprotein yang mengangkut lemak menuju ke hati. Kilomikron dibentuk di usus halus dengan komposisi asam lemak dari trigliserida. Lipoprotein dengan berat molekul terbesar ini lebih dari 80 persennya terdiri dari trigliserida yang berasal dari makanan, terutama makanan yang mengandung trigliserida dan kurang dari 5 persen terdiri dari kolesterol ester. Pada waktu mencapai darah, kilomikron berinteraksi dengan LPL (Lipoprotein Lipase) yang terdapat pada permukaan endotel kapiler, jaringan lemak dan otot. Akibat interaksi ini trigliserida dapat dilepaskan dari kilomikron, dan diangkut oleh HDL ke hepar untuk di metabolisme. Kilomikron membawa trigliserida dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka, dan membawa kolesterol makanan ke hati (Rader dan Hobbs, 2005).

Lapisan permukaan kilomikron terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, Apo B48, Apo AI, Apo AII, dan Apo AIV, sedangkan bagian inti kilomikron terdiri dari trigliserida dan kolesterol. Di dalam plasma, Apo C dan Apo E ditransfer ke kilomikron dari HDL sehingga membentuk kilomikron. Apo CII memediasi hidrolisis trigliserida melalui pengaktifan LPL, sehingga terbentuk kilomikron remnan yang kaya kolesterol miskin trigliserida dan asam lemak bebas (Mahley *et al.*, 2003 ; Rader dan Hobbs, 2005).

Kilomikron remnan akan diambil oleh hepatosit dengan bantuan Apo E, sehingga kolesterol digunakan oleh hepatosit untuk membentuk asam empedu disatukan ke dalam membran, diekskresikan sebagai kolesterol ke dalam empedu

atau membentuk lipoprotein (Lichtenstein dan Jones, 2001 ; Rader dan Hobbs, 2005). Sedangkan Asam lemak bebas kemudian diambil oleh berbagai jaringan untuk disimpan sebagai trigliserida, dioksidasi sebagai sumber energy atau digunakan kembali di hepar untuk membentuk lipoprotein trigliserida (Mahley *et al.*, 2003).

2.7 Metabolisme Lipoprotein

Menurut Mayes *et al.* (2003), lemak dalam darah diangkut dengan dua cara, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen. Jalur eksogen yang berperan adalah kilomikron dan jalur endogen yang berperan adalah VLDL, IDL dan HDL.

2.7.1 Jalur Eksogen

Trigliserida dan kolesterol yang berasal dari makanan dalam usus dikemas dalam bentuk partikel besar lipoprotein, yang disebut kilomikron. Kilomikron ini akan diangkut dalam saluran limfe lalu ke dalam darah melalui duktus thorasikus. Di dalam jaringan lemak dan otot, trigliserida dalam kilomikron mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terdapat pada permukaan sel endotel. Akibat hidrolisis ini maka akan terbentuk asam lemak bebas dan kilomikron remnant. Asam lemak bebas akan menembus sel endotel dan masuk ke dalam jaringan lemak atau sel otot untuk diubah menjadi trigliserida kembali sebagai cadangan atau dioksidasi menjadi energi (Mayes *et al.*, 2003).

Kilomikron *remnant* adalah kilomikron yang telah dihilangkan sebagian trigliseridanya sehingga ukurannya mengecil tetapi jumlah ester kolesterolnya tetap. Kilomikron remnant ini akan dibersihkan oleh hati dari sirkulasi dengan

mekanisme endositosis oleh lisosom. Hasil metabolisme ini berupa kolesterol bebas yang akan digunakan untuk sintesis berbagai struktur (membran plasma, mielin, hormon steroid dan sebagainya), disimpan dalam hati sebagai kolesterol ester lagi disekresi ke empedu (sebagai kolesterol atau asam empedu) yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu. Kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen. Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh hati (Mayes *et al*, 2003).

2.7.2 Jalur Endogen

Trigliserida dan kolesterol yang disintesis oleh hati diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL kaya trigliserida. VLDL akan mengalami hidrolisis dalam sirkulasi oleh lipoprotein lipase yang juga menghidrolisis kilomikron menjadi VLDL remnan. VLDL remnan diambil oleh hati atau diubah menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Partikel IDL kemudian diambil oleh hati atau mengalami pemecahan lebih lanjut menjadi produk akhir yaitu LDL. LDL akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. HDL tugasnya mengambil kolesterol bebas di jaringan perifer. Kolesterol bebas di dalam HDL diesterifikasi oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) menjadi kolesterol ester. Kolesterol ester ini akan mengalami perpindahan dari HDL ke VLDL atau IDL, begitu juga trigliserida yang terdapat pada partikel VLDL dan IDL dipindahkan ke partikel HDL melalui enzim *Cholesterol Ester*

Transfer Protein (CETP) sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transpor kolesterol (*reverse cholesterol transport*) dari perifer menuju hati untuk dikatabolisasi lalu dibuang ke dalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang. Aktivitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiaterogenik (Mayes *et al*, 2003).

2.8 Metabolisme Lipoprotein Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2

Pada keadaan defisiensi insulin terdapat penurunan masuknya asam lemak dari darah ke dalam sel jaringan adiposa, sehingga kadar trigliserida di darah dapat meningkat. Pada keadaan resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (*free fatty acid, FFA*) yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentuk trigliserida (Longo, 2012).

Di hati, FFA akan dibentuk kembali menjadi trigliserida dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya akan trigliserida, disebut VLDL kaya trigliserida atau VLDL besar (*large VLDL*) (Price, 2005).

Dalam sirkulasi, trigliserida yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol-LDL, yang akan menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserida tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol depleted LDL*). Trigliserida yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase*

2.9 Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.)

2.9.1 Taksonomi Dan Klasifikasi

Nama atau sebutan untuk jinten hitam berbeda-beda di setiap tempat. Di negara-negara Barat disebut dengan *black caraway*, *black seed* dan *coriander seeds*. Di negara-negara Arab, tanaman ini dikenal dengan nama *habbatussauda'* (biji hitam). Dalam bahasa Hindi dikenal dengan nama kalounji. Di Indonesia dan Malaysia diberi nama jinten hitam. Nama ilmiah atau nama latinnya yaitu *Nigella sativa* (Yulianti, 2006).

Sementara itu, taksonomi *Nigella sativa* adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Traceabionta
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida dicotyledon
Subkelas	: Magnoliidae
Ordo	: Ranunculales
Famili	: Ranunculaceae (<i>buttercup</i>)
Genus	: <i>Nigella</i> L.
Spesies	: <i>Nigella sativa</i> Linn. (Rajasekhar,2011)

2.9.2 Morfologi Jinten Hitam

Jinten hitam adalah tanaman bunga *Fennel* dari keluarga *Buttercup* (*Ranunculaceae*). Tanaman ini termasuk tanaman setahun, berbatang tegak dan

biasanya berusuk serta berbulu kasar yang kadang-kadang rapat atau jarang. Bulu yang terdapat pada batang ini biasanya berkelenjar. Daun jinten hitam berbentuk lanset dan bergaris dengan panjang 1,5-2 cm, ujungnya meruncing, serta memiliki tiga tulang daun yang berbulu. Daun bagian bawah bertangkai dan bagian atas menguncup, sedangkan daun pembalut bunga relatif kecil. Bunganya memiliki lima kelopak bunga dengan bentuk bulat telur, ujungnya agak meruncing, serta pangkal mengecil membentuk sudut yang pendek dan besar. Mahkota bunga umumnya ada delapan dengan bentuk agak memanjang, lebih kecil daripada kelopak bunga (Yulianti, 2006). Sesungguhnya Allah SWT menciptakan segala sesuatu dengan sangat sempurna. Sebagaimana yang tercantum dalam (QS. Al-An'am 6:141).

﴿ وَهُوَ الَّذِي أَنْشَأَ جَنَّاتٍ مَّعْرُوشَاتٍ وَغَيْرَ مَعْرُوشَاتٍ وَالنَّخْلَ وَالزَّرْعَ مُخْتَلِفًا أَكْلُهُمْ
وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَانَ مُتَشَابِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ ۚ كُلُوا مِنْ ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَآتُوا حَقَّهُ يَوْمَ
حَصَادِهِ ۖ وَلَا تُسْرِفُوا ۚ إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ۝﴾

Artinya: " dan Dialah yang menjadikan kebun-kebun yang berjunjung dan yang tidak berjunjung, pohon korma, tanam-tanaman yang bermacam-macam buahnya, zaitun dan delima yang serupa (bentuk dan warnanya) dan tidak sama (rasanya). makanlah dari buahnya (yang bermacam-macam itu) bila Dia berbuah, dan tunaikanlah haknya di hari memetik hasilnya (dengan disedekahkan kepada fakir miskin); dan janganlah kamu berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan" (QS. Al-An'am 6:141).

Dalam Al-Qur'an surat Al-An'am 6:141 yang ditinjau dari segi morfologi dari jinten hitam merupakan tanaman tidak menjujung (عَيْتَرٍ مَعْرُوشَاتٍ) yang

dilihat dari bentuk batangnya yang menjunjung buah maupun bijinya. Menurut Shihab (2016), dalam tafsir al misbah di terangkan bahwa yang dimaksud tanaman tidak berjunjung adalah tanaman yang tidak merambat dan memiliki batang yang tegak dan kuat, sehingga mampu menopang buah maupun biji, sebaliknya tanaman yang berjunjung (مَعْرُوسَةٌ) adalah tanaman yang merambat, dalam artian batang dari tanaman yang batangnya tidak tegak dan kuat seperti tanaman anggur yang perlu sekali penopang.



Gambar 2.4: Tanaman jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.).

Jinten hitam (*Nigella sativa* L.) adalah tanaman yang dapat dijadikan obat tradisional. Bagian tanaman yang biasa dimanfaatkan orang adalah bijinya. Biji jinten hitam kecil dan pendek (panjangnya hanya 1-3 mm), berwarna hitam berbentuk trigonal (bersudut tiga tak beraturan), berkelenjar dan tampak seperti

batu api jika diamati dengan mikroskop. Biji-biji ini berada di dalam buah yang berbentuk bulat telur atau agak bulat (Yulianti, 2006).

Nigella sativa atau yang lebih dikenal di Indonesia dengan nama jintan hitam merupakan tumbuhan obat dari family *Ranunculaceae*. Banyak memiliki efek farmakologi yaitu anti diabetes, analgesik, anti inflamasi, anti mikroba, dan anti kanker. Ekstrak NS dapat menurunkan kadar glukosa darah mendekati normal pada tikus diabetes. Di Indonesia NS sulit tumbuh optimal karena butuh dataran 700 meter di atas permukaan laut. Namun untuk mendapatkannya sangatlah mudah karena telah diperjual-belikan secara luas dan telah dibudidayakan oleh petani secara terbatas di beberapa perkebunan di Indonesia (Kaleem, 2006).



Gambar 2.5 : Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.)

2.9.3 Kandungan dan Kasiat Jinten Hitam

Biji jinten hitam mempunyai kandungan kimia yang bermanfaat diantaranya yaitu 35% lemak dan minyak nabati, 32% karbohidrat, 21% protein, 5% air, saponin, nigellin, asam amino, flavonoid, bermacam-macam mineral dan

vitamin. Mineral yang terkandung dalam jinten adalah kalsium, sodium, potasium, magnesium, selenium dan zat besi. Sedangkan vitaminnya adalah vitamin A, B1, B2, B6, C,E dan niacin (Yulianti, 2006). Selain itu, dalam minyak jinten hitam terkandung *nigellone* dan *thymoquinone* (Mahfouz & El-Dakhakny, 1996).

Menurut Marahimin (2006:94) dan Abu ahsan (2005) manfaat jinten hitam bagi kesehatan yaitu sebagai berikut :

1. Anti radang

Kandungan jinten hitam yang berfungsi sebagai anti radang yaitu *thymoquinone*. Senyawa ini merupakan antioksidan yang ampuh dan efektif menghilangkan racun dalam tubuh. *Thymoquinone* berperan sebagai penghalang jalur *lipooksigenase* dan *siklooksigenase* sehingga dapat menghambat terjadinya radang.

2. Memperkuat sistem kekebalan

Jinten hitam dapat meningkatkan jumlah sel T yang baik untuk meningkatkan sel pembunuh alami sehingga dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh.

3. Meningkatkan daya ingat, konsentrasi, dan kewaspadaan

Dengan kandungan asam linoleat (omega 6) dan asam linolenat (omega 3) jinten hitam merupakan nutrisi bagi sel otak yang berguna untuk meningkatkan daya ingat dan kecerdasan.

4. Meningkatkan bioaktivitas hormon

Hormon adalah zat aktif yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin, yang masuk dalam peredaran darah. Salah satu kandungan jinten hitam adalah setrol yang berfungsi mensintesa dan sebagai bioaktivitas hormon.

5. Menetralkan racun dalam tubuh

Racun dapat mengganggu metabolisme dan menurunkan fungsi organ penting seperti hati, paru-paru dan otak. Jinten hitam mengandung saponin yang dapat menetralkan dan membersihkan racun dalam tubuh.

6. Anti histamin

Histamin adalah sebuah zat yang dilepaskan oleh jaringan tubuh yang memberikan reaksi alergi seperti asma. Penelitian *Nirmal Chakravaty MD* padatahun 1993, membuktikan bahwa minyak nigellone yang berasal dari minyak volatile jinten hitam dapat memberi efek suppresif, dapat menghambat *proteinkinase C* yang merupakan sebuah zat yang memicu pelepasan histamine.

2.10 Jinten Hitam Sebagai Antidiabetogenik

Thymoquinone adalah komponen terbanyak (30-40%) dari essential oil yang paling aktif pada *Nigella sativa* Linn. *Thymoquinone* dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui 2 mekanisme. Pertama, mencegah glukoneogenesis di hati dengan menekan enzim *glukosa-6-fosfatase* dan *fruktosa-1,6-bifosfatase*. Kedua, dengan menekan inflamasi yang disebabkan oleh nitrit oksida dan radikal bebas (Khader, 2012).

Komposisi gizi *Nigella sativa* Linn., yaitu protein: 21 % , karbohidrat: 35%, lemak: 35-38 % , sisanya berupa vitamin, mineral, dan zat lain seperti tannin, lipase, saponin, seng (ZN) dan *phytosterol*. Seng mempunyai efek yang sama dengan thymoquinone yaitu sebagai antioksidan kuat sehingga dapat melawan efek antioksidan dari *streptozotocin* (STZ). Sedangkan *phytosterol* mempunyai

struktur mirip kolesterol sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol melalui kompetisi penyerapan (absorb) di usus (Rofles, 2006).

Efek antidiabetik jinten hitam (*Nigella sativa* Linn) muncul melalui beberapa jalur, jalur pertama adalah dengan memperkuat pengeluaran insuli dari pankreas yang disebabkan karena jinten hitam mempunyai efek protektif terhadap terhadap kerusakan sel beta pankreas akibat *streptozotocin* dan menjaga integritas sel pankreas dan jinten hitam bekerja dengan cara meningkatkan proliferasi dan regenerasi sel beta pankreas yang telah rusak (Kanter, 2003).

A. M. Mohamed *et al* (2009), melakukan uji bubuk biji *Nigella sativa* pada mencit yang diinduksi STZ memberikan efek menurunkan glukosa darah dan fruktosamin serta kadar hemoglobin dan albumin, sehingga berpotensi sebagai antidiabetik maupun antiglikosilasi.

Pada pasien DM terjadi gangguan metabolisme lipid, yang menyebabkan munculnya gejala dislipidemia dikarenakan gangguan pada proses lipogenesis dan lipolisis. Salah satu tanda dislipidemia yang terjadi pada pasien DM adalah terjadinya peningkatan kadar kolesterol di dalam darah (Ali, 2003). Dari berbagai penelitian mengenai pengaruh NS disebutkan bahwa NS memiliki efek penurunan kadar kolesterol dan efek antioksidan dengan menghambat kerja enzim HMG KoA reduktase (Aggarwal, 2008).

2.11 Metformin sebagai Diabetogenik

Metformin merupakan derivat-dimetil dari kelompok *biguanida* yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas insulin, terutama menghambat pembentukan

glukosa dalam hati, serta menurunkan kolesterol-LDL dan trigliserida (*U.K. Prospective Diabetes study*, 1998). Resorpsinya dari usus tidak lengkap, BA-nya 50-60%, PP-nya rendah. Praktis tidak dimetabolisir dan diekskresikan utuh lewat kemih. Plasma $t_{1/2}$ -nya 3-6 jam (Tjay dan Rahardja, 2002).

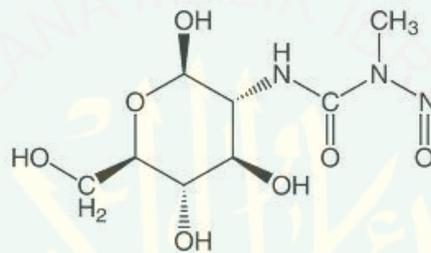
Biguanida ditemukan pada awal tahun 1959, tergolong ke dalam senyawa antidiabetes dan merupakan obat antidiabetik oral yang tidak menstimulasi pelepasan insulin serta tidak menurunkan kadar gula darah pada orang normal, di samping itu zat ini juga menekan nafsu makan (efek anoreksan) sehingga tidak meningkatkan berat badan, sangat cocok jika diberikan pada pasien DM yang mengalami obesitas (BMI > 27) karena biasanya terdapat resistensi insulin yang tinggi. Kira-kira 80% dari semua pasien DM tipe 2 terlalu gemuk dengan kadar gula tinggi, sampai dengan 17-22 mmol/l (=300-400 mg/100 ml). *Biguanida* berdaya mempengaruhi kerentanan sel bagi insulin (Tjay dan Rahardja, 2002).

2.12 *Streptozotocin* (STZ)

Streptozotocin memiliki rumus kimia (2-deoxy-2(3-(methyl-3 nitro soureido) -D-glucopyranose)) disintesis oleh *Streptomyces acrhomogenes* (Szkudelski, 2001) dan sering digunakan sebagai induksi *insulin-dependent* dan *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM dan NIDDM) pada hewan uji karena selektif merusak sel β pankreas (Pathak *et al.*, 2008). *Streptozotocin* bekerja langsung pada sel β pankreas, dengan aksi sitotoksiknya dimediasi oleh

reactive oxygen species (ROS) sehingga dapat digunakan sebagai induksi DM.

Streptozotocin masuk ke sel β pankreas melalui *glucose transporter* (GLUT2) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA (Elsner *et al.*, 2000).



Gambar 2.6: struktur kimia *Streptozotocin* (Lenzen, 2008).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan uji ANOVA taraf signifikansi $p = 0,05$ dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia terhadap laju konsumsi, penambahan bobot dan efisiensi pakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus tipe 2. Perlakuan yang digunakan terdiri dari perlakuan kontrol negatif, positif dan tikus diabetes yang diberi ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Variabel bebas: pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia dengan beberapa dosis pada tikus putih model diabetes melitus tipe 2.
- b. Variabel terikat: laju konsumsi pakan, penambahan bobot dan efisiensi pakan tikus putih (*Rattus norvegicus*).
- c. Variabel kontrol: jenis tikus putih (*Rattus norvegicus*), jenis kelamin, umur dan berat badan tikus yang diberi makan pellet dan diberi minum secara *ad libitum*.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2015 sampai Februari 2016 yang bertempat di laboratorium Fisiologi Hewan dan laboratorium Kandang Jurusan Biologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.4 Populasi dan Sampel

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar, jenis kelamin jantan, umur 3-4 bulan dengan berat badan antara 150-200 g sebanyak 24 ekor.

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain kandang pemeliharaan (bak plastik dengan panjang 35 cm, lebar 28 cm, dan tinggi 11 cm dengan volume 10780 cm³), tempat minum, tempat makan, alat pencekok oral (gavage), timbangan analitik, gelas ukur, erlenmeyer, kertas saring, kaos tangan, kertas label, alat-alat tulis, spuit 1 cc, *Gluco Dr, Strip, Gluco Test, blood lancet*, dan seperangkat alat bedah, Blood analyzer smi analitik, tabung reaksi.

3.5.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih jantan, umur 6-8 bulan dengan berat badan 150-200 gr, biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia, metformin (obat antidiabet), asam sitrat, NaOH, pakan tikus

BR 1, minyak sapi, *Streptozotocin* (STZ), etanol 80%, chloroform, sekam, dan aquades reagent Cholterol.

3.6 Waktu Pelaksanaan Kegiatan Penelitian

	Minggu ke-			
	1-2	3 – 11	12	13 - 16
Jenis kegiatan penelitian	Aklimatisasi	Pembuatan tikus model DM 2 (pemberian diet tinggi lemak dan injeksi STZ minggu ke-10 dan 11)	Inklusi dengan TTGO	Terapi pemberian ekstrak biji jintan hitam

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Pembuatan Hewan Model Diabetes Melitus Tipe 2

3.7.1.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Persiapan tikus sebelum pemberian perlakuan, adapun tahapannya sebagai berikut:

1. Dilakukan penimbangan berat badan tikus terlebih dahulu pada tikus saat sebelum diaklimatisasi dan sebelum diberi perlakuan.
2. Tikus dimasukkan kedalam kandang setiap kandang terdapat 1 tikus.
3. Sebelum perlakuan *High Fat Diet* (HFD), terlebih dahulu tikus diaklimatisasi kandang selama 1 minggu dengan pakan normal dan minggu kedua dengan pakan *High Fat Diet* (HFD).

4. Selama diaklimatisasi tikus diberi minum *ad libitum*. Tujuan aklimatisasi ini adalah untuk menyeragamkan cara hidup dan makanan hewan coba yang digunakan dalam penelitian.

3.7.1.2 Prosedur Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

1. Dipersiapkan hewan uji dengan cara diadaptasi pada kondisi laboratorium tempat penelitian, dilakukan selama 14 hari dan diberi pakan normal dan minum *ad-libitum*, tikus ditempatkan dengan jumlah 1 ekor tiap kandang pada ruangan dengan suhu 22-25⁰C dan siklus terang gelap 12/12 jam. Tikus diberi pakan normal berupa pakan BR-1.
2. Hewan uji (kecuali kontrol negatif) diberi perlakuan pakan diet tinggi lemak (*high fat diet*) dan minum *ad-libitum* selama 11 minggu setelah aklimatisasi, setiap tikus mendapatkan 40 gram pakan diet tinggi lemak, Setelah 9 minggu pemberian diet tinggi lemak, tikus dipuasakan semalam.
3. Tiap 1 minggu sekali hewan coba di cek kadar glukosa darahnya. Pengukuran Glukosa darah menggunakan alat *Blood Glucose Test Meter GlucoDr* (Accu Check). Alat diset kodenya sesuai dengan kode *GlucoDrTM Test Strip* yang digunakan, selanjutnya darah dari ekor tikus ditetaskan pada strip yang terhubung dengan kemudian dibiarkan selama 6 detik dan dibaca skala yang terlihat pada layar, dimana satuan skala pengukuran yang terbaca mg/dl. Sebelum dilakukan pengambilan darah, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam, karena kadar glukosa darah yang diukur adalah kadar glukosa darah puasa. Kadar Glukosa darah puasa

normal pada tikus adalah 100 mg/dl.

- a. Hewan uji kadar glukosa darah < 200 mg/dl dieksklusi dari populasi sampel.
 - b. Hewan uji yang glukosa darahnya > 200 mg/dl dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus putih.
4. Hewan uji (kecuali kontrol negatif) diinduksi *streptozotocin* (STZ) secara intraperitoneal dengan dosis rendah yaitu 30 mg/kgBB dalam 0,1 citrate-buffered saline pH 4,5 pada hari pertama di minggu ke-10 dan 11 pemberian diet tinggi lemak. Tikus diposisikan menghadap kearah atas hingga terlihat bagian abdomennya. Pada bagian atas abdomen tikus disemprot dengan ethanol 70 %, kemudian kulit dicubit hingga terasa bagian ototnya, jarum dimasukkan pada bagian abdomen dan dicoba digerakkan, apabila terasa berat maka sudah masuk pada daerah intraperitoneal. Setelah yakin pada daerah intraperitoneal, maka STZ segera di masukkan secara perlahan. Selanjutnya abdomen tikus disemprot dengan ethanol 70% kembali.
5. Setelah 5 hari dari pemberian STZ dilakukan tes toleransi glukosa darah untuk membuktikan keberhasilan pembuatan hewan coba model diabetes melitus tipe 2. Tes ini dilakukan dengan cara hewan coba diinduksi glukosa, kemudian kadar glukosa darahnya diukur pada menit ke- 30, 60, 90 dan 120. Dosis glukosa yang diberikan sebesar 606,06 mg/kgbb. Hewan coba dikatakan sudah mengalami diabetes mellitus tipe 2 apabila

rata-rata glukosa darah tiap pengukuran > 200 mg/dl.

3.7.1.3 Perlakuan *High Fat Diet* (HFD)

Pembuatan tikus model diabetes melitus tipe 2 diawali dengan pembuatan model tikus hyperlipidemia dengan pemberian pakan *High Fat Diet* (HFD) merujuk dari penelitian Zhang *et al.*, (2008) dengan komposisi pakan minyak sapi sebanyak kemudian ditimbang hingga mencapai 400 gram dan dicampur dengan pakan BR 1 sebanyak 800 gram. diberikan ke masing-masing tikus sebanyak 40 gram per hari.

3.7.1.4 Pembuatan *Streptozotocin* (STZ)

Pembuatan larutan *streptozotocin* dilakukan dengan menimbang 279,16 gr sediaan *streptozotocin* (STZ) dan dilarutkan ke dalam 15,51 cc aquabides dengan pH 4,5 kemudian divortex hingga homogen. Selanjutnya diukur pH larutan, jika kurang dari 4 maka ditambah dengan larutan NaOH, dan sebaliknya jika pH lebih dari 4 ditambah dengan asam sitrat hingga pH mencapai 4.

3.7.2 Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia.

3.7.2.1 Prosedur Pemberian Terapi

1. Perhitungan dosis :

Ekstrak Jintan hitam untuk pengobatan dalam penelitian ini diberikan secara peroral dengan dosis: 24 mg/kg BB (0,5 x dosis terapi), 48 mg/200 gram BB (dosis terapi) dan 72 mg/kg BB (1,5 x dosis terapi).

2. Dalam penelitian terdapat 6 kelompok perlakuan meliputi:
 - a. Kelompok K (-): Tikus sehat (Normal)
 - b. Kelompok K (+): Diberi metformin secara peroral dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%.
 - c. Perlakuan P1: Diberi Na CMC 0,5% (tanpa ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam).
 - d. Perlakuan P2: Diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 24 mg /kg BB + Na CMC 0,5%.
 - e. Perlakuan P3: Diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
 - f. Perlakuan P4: Diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
3. Cara Pemberian Terapi Pada Hewan Coba

Ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia dengan dosis berbeda dan metformin dengan dosis yang sudah ditentukan, dilarutkan dengan Na CMC 0,5% diberikan secara oral sebanyak 2,5 ml/tikus setiap hari. Untuk tikus kelompok K(-) hanya diberi Na CMC 0,5% sebanyak 2,5 ml/tikus setiap hari. Pemberian dilakukan selama selama 28 hari dari minggu ke 13 sampai minggu ke 16.

3.7.2.2 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%

Sediaan larutan Na CMC 0,5% dibuat dengan menaburkan 500 mg Na CMC kedalam 10 ml aquadest panas, kemudian dibiarkan selama kurang lebih 15 menit sampai berwarna bening dan berbentuk menyerupai jel. Selanjutnya diaduk hingga menjadi massa yang homogen dan diencerkan dalam labu ukur dengan aquadest hingga volume 100 ml.

3.7.2.3 Pembuatan Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)

Indonesia.

Sampel biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia sebanyak 120 gram dikeringkan dengan menggunakan oven yang bersuhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ selama 2x24 jam sehingga menjadi simplisia, kemudian dihaluskan dengan blender hingga halus dan diayak dengan ayakan ukuran 60 mesh. Setelah diperoleh serbuk jintan hitam yang halus dan seragam, selanjutnya masuk pada proses ekstraksi, diawali dengan proses maserasi dengan pelarut etanol 80%.

Masing-masing 60 gram serbuk biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) direndam menggunakan 300 ml pelarut etanol 80% selama 24 jam dan diaduk menggunakan shaker selama 3 jam, kemudian disaring. Proses tersebut diulangi hingga diperoleh filtrat yang bening. Filtrat ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak pekat. Kemudian ekstrak pekat ditimbang sampai diperoleh berat konstan untuk meyakinkan bahwa pelarut telah menguap dan didiamkan selama minimal 2 hari dengan ditutup aluminium foil yang dilubangi.

3.8.2.4 Penentuan Dosis Metformin

Dosis pemberian metformin pada manusia untuk pengobatan dengan berat badan di atas 70 kg adalah 500 mg. Konversi dosis manusia (70kg) ke tikus (200g) = 0,018. Dosis pemberian metformin pada tikus didapat sebesar 0,045 mg/g BB.

3.8 Teknik Pengumpulan Data

3.8.1 Pengambilan Serum Darah

Pengambilan serum darah dilakukan setelah pembedahan yang bertempat di daerah jantung bawah bagian kanan dengan menggunakan spuit berukuran 5 ml/10 ml, kemudian di tuangkan ke tube untuk di sentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 s/d 15 menit. Setelah selesai di sentrifugasi di lakukan pengambilan serum darah bagian supernatant, dan di letakkan kembali ke wadah tube yang baru dan di beri label nama serum. Serum di letakkan di freezer dengan suhu -20°C .

3.8.2 Penentuan Kadar Kolesterol Total (KT)

Sampel serum terlebih dahulu diambil 10 μl dengan *micropipete* di masukkan kedalam 3 tabung reaksi dengan tiga perlakuan yaitu yang pertama blanko yang berisi reagent A sebanyak 10 mL, yang kedua blanko standard yang berisi reagent kolesterol sebanyak 10 μl dan reagent A sebanyak 10 mL, dan yang ketiga adalah blanko sampel yang berisi sampel serum sebanyak 10 μl dan reagent A sebanyak 10 mL, Sampel dan reagent kolesterol (*cholesterol*

oxidase/oxidase) dengan merk reagent BioSystems di campur dan dimasukkan ke tabung reaksi pada suhu ruang (16-25° C) lalu di inkubasi selama 10 menit. Proses pengukuran pada *Blood Analyzer* λ 500 nm dengan larutan blanko sebagai titik 0 nya .

3.8.3 Penentuan Kadar Trigliserida (TG)

Sampel serum terlebih dahulu diambil 10µl dengan *micropipete* di masukkan kedalam 3 tabung reaksi dengan tiga perlakuan yaitu yang pertama blanko yang berisi reagent A sebanyak 10 mL, yang kedua blanko standard yang berisi reagent trigliserida sebanyak 10µl dan reagent A sebanyak 10 mL, dan yang ketiga adalah blanko sampel yang berisi sampel serum sebanyak 10µl dan reagent A sebanyak 10 mL, reagent Trigliserida (*glycerol phosphate oxidase/oxidase*) yang di gunakan menggunakan reagent dengan merk BioSystems. Masing-masing blanko di campur dan dimasukkan ke tabung reaksi pada suhu ruang (16-25° C) lalu di inkubasi selama 10 menit. Proses pengukuran pada *Blood Analyzer* λ 500 nm dengan larutan blanko sebagai titik 0 nya .

3.9 Analisis Data

Data yang diperoleh dari penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji *ANOVA* dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Jika terdapat pengaruh ($P > 0,05$) maka dilanjutkan ke uji *BNJ*.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Hasil penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol 80% biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia terhadap kadar kolesterol total dan Trigliserida serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2 dapat diuraikan seperti di bawah:

4.1.1 Kadar Koleterol Total

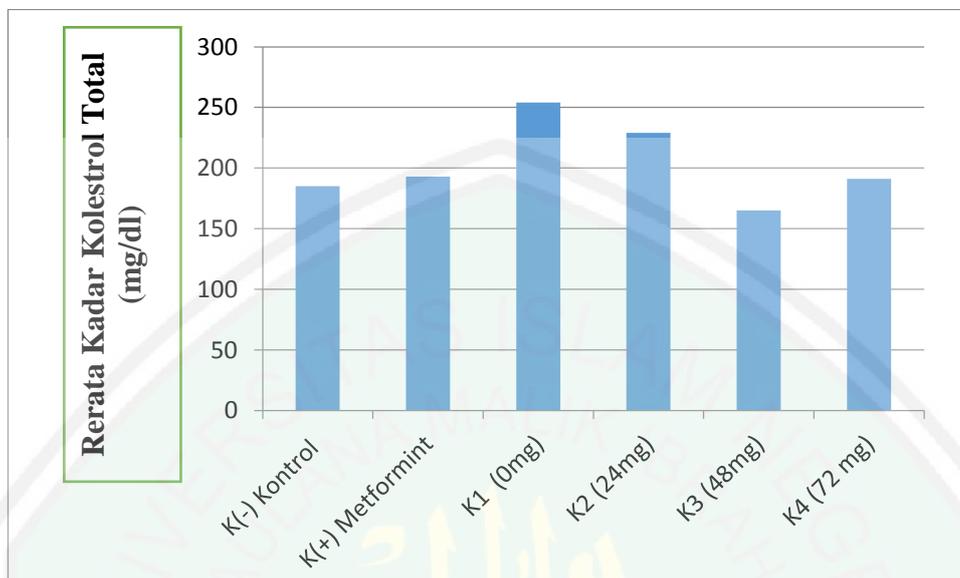
Berdasarkan uji normalitas yang menggunakan uji Kolmogorov-smirnov di dapatkan signifikansi $p > 0,05$, hasil yang didapatkan adalah normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas didapatkan hasil signifikansi $p > 0,05$, berarti hasil yang didapat bisa dikatakan homogen dan bisa di lanjutkan ke uji ANOVA. Hasil analisis statistik ANOVA tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 80 % dengan masing-masing dosis yaitu K3: dosis 0 mg/kg BB/ hari, K4: dosis 24 mg/kg BB/hari , K5 : dosis 48 mg/kg BB/hari, dan K6: dosis 72 mg/kg BB/hari terhadap penurunan kadar kolesterol total tikus putih (*Rattus norvegicus*), diperoleh data yang menunjukkan, $p > 0,05$, yang berarti tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 80 % jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dengan dosis yang berbeda terhadap kadar kolesterol total serum darah tikus diabetes mellitus tipe 2.

Tabel 4.1.1: Hasil rata-rata kolesterol total setelah dilakukan treatment jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dengan masing-masing dosis di setiap perlakuan.

Perlakuan	N	Rata-rata \pm SD
K1 (Kontrol negatif/ sehat)	4	46,25 \pm 3,63
K2 (kontrol positif/DM 2) Metformint secara peroral dosis 0,045 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.	4	48,25 \pm 8,98
K3 (DM 2) Na CMC 0,5%	4	63,5 \pm 15,90
K4 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%	4	57,25 \pm 19,15
K5 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%	4	41,25 \pm 7,46
K6 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%	4	47,75 \pm 15,04

Hasil rata-rata yang didapat antara perlakuan K4 dengan K6, tidak terlalu berbeda jauh dengan K3 yakni tikus yang hanya di beri Na CMC 0,5%, hal ini berarti pemberian ekstrak jinten hitam secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5 % dan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5 % kurang efektif untuk menurunkan kadar kolesterol total serum darah tikus diabetes mellitus karena nilainya tak jauh berbeda dengan tikus diabetes tanpa diberi terapi.

Rata-rata kadar kolesterol total darah tikus diabetes yang diinduksi (*high fat diet*) HFD dan STZ setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar 4.1.1 berikut ini :



Gambar 4.1.1: Diagram nilai rerata perubahan kolesterol total (mg/dl) sesudah perlakuan pemberian ekstrak etanol 80 % biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dengan dosis yang berbeda.

Kadar kolesterol total rata-rata pada tikus pada tikus normal K1(-) adalah 185 mg/dl , dari, sedangkan pada K2(+) metformint diketahui kadar kolesterol total meningkat yakni mencapai 193 mg/dl, akan tetapi pada perlakuan atau (K3) dosis jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) 0 mg/gr BB menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol total rata-rata yang mana hanya diberikan larutan Na CMC 0.5% 2.5 mg/kg BB. Pada perlakuan (K4) terjadi peningkatan kadar kolesterol total paling tinggi yakni mencapai 229 mg/dl dengan dosis 24 mg/kg BB disusul pada perlakuan (K6) mencapai 191 mg/dl. Penurunan kadar kolesterol tertinggi terlihat pada perlakuan (K5) yakni mencapai 165 mg/dl.

Rata-rata kadar kolesterol total pada tikus normal atau tikus kontrol negatif K1(-) mencapai 185 mg/dl dari gambar 4.1.1. Kadar rata-rata kolesterol total

paling tinggi terjadi pada perlakuan (K3) yang hanya diberi Na CMC 0,5%, yaitu mencapai 63,5 mg/dl, sedangkan kelompok (K2) positif metformin dengan dosis 0,045 mg/kg BB + Na CMC 0,5% setelah diberi perlakuan patologis, terlihat adanya sedikit peningkatan kadar kolesterol total dengan rata-rata 48.25 mg/dl.

Kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak biji jinten hitam juga mengalami penurunan, tetapi hanya pada kelompok (K5) dosis 48 mg/kg BB yaitu rata-rata kolesterol totalnya mencapai 41,25 mg/dl. Sedangkan kelompok (K4) dosis 24 mg/kg BB dengan kelompok (K6) dosis 72 mg/kg BB ; rata-rata kolesterol totalnya mengalami kenaikan dibandingkan pada tikus sehat K1(-) dan kelompok dengan pemberian metformin K2(+), yaitu mencapai 57,25 mg/dl pada kelompok dosis 24 mg/kg BB (K4) dan 47,25 mg/dl pada kelompok dosis 72 mg/kg BB (K6).

4.1.2 Kadar Trigliserida

Berdasarkan uji normalitas yang menggunakan uji Kolmogorov-smirnov di dapatkan signifikansi $p > 0,05$, hasil yang didapatkan adalah normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas didapatkan hasil signifikansi $p > 0,05$, berarti hasil yang didapat bisa dikatakan homogen dan bisa di lanjutkan ke uji ANOVA. Hasil analisis statistik ANOVA tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 80 % dengan masing-masing dosis yaitu K3: dosis 0 mg/kg BB/ hari, K4: dosis 24 mg/kg BB/hari , K5 : dosis 48 mg/kg BB/hari, dan K6: dosis 72 mg/kg BB/hari terhadap penurunan kadar trigliserida tikus putih (*Rattus norvegicus*), diperoleh data yang menunjukkan, $p > 0,05$, yang berarti tidak ada pengaruh

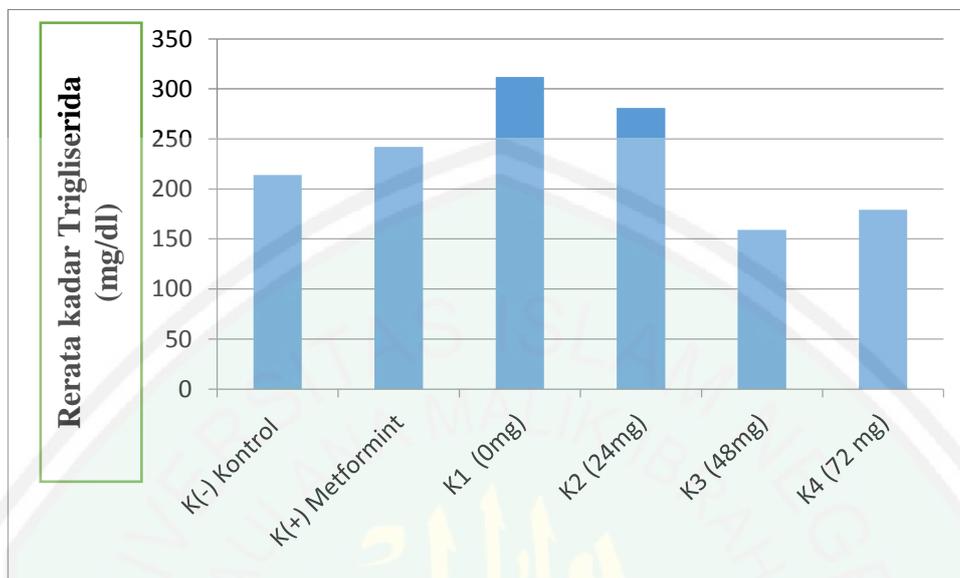
pemberian ekstrak etanol 80 % jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dengan dosis yang berbeda terhadap kadar kolesterol total serum darah tikus diabetes mellitus tipe 2.

Tabel 4.1.2: Hasil rata-rata trigliserida setelah dilakukan treatment jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dengan masing-masing dosis di setiap perlakuan.

Perlakuan	N	Rata-rata \pm SD
K1 (Kontrol negatif/ sehat)	4	53,5 \pm 11,28
K2 (kontrol positif/DM 2) Metformint secara peroral dosis 0,045 mg/gr BB + Na CMC 0,5%.	4	60,5 \pm 19,46
K3 (DM 2) Na CMC 0,5%	4	78 \pm 42,50
K4 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%	4	70,25 \pm 19,32
K5 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%	4	39,75 \pm 13,53
K6 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%	4	44,75 \pm 16,53

Hasil rata-rata yang di dapat antara perlakuan K4 dengan K6, tidak terlalu berbeda jauh dengan K3 yakni tikus yang hanya di beri Na CMC 0,5%, hal ini berarti pemberian ekstrak jinten hitam secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5 % dan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5 % kurang efektif untuk menurunkan kadar trigliserida serum darah tikus diabetes mellitus karena nilainya tak jauh berbeda dengan tikus diabetes tanpa di beri terapi.

Rata-rata kadar trigliserida darah tikus diabetes yang diinduksi (*high fat diet*) HFD dan STZ setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar 4.1.2 berikut ini :



Gambar 4.1.2 : Diagram nilai rata-rata perubahan kadar Trigliserida sesudah perlakuan pemberian ekstrak etanol 80 % biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dengan dosis yang berbeda.

Kadar trigliserida rata-rata pada tikus normal K1(-) adalah 214 mg/dl, sedangkan pada K2(+) metformint diketahui kadar Trigliserida meningkat yakni sebesar 242 mg/dl, akan tetapi pada perlakuan atau (K3) dosis jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) 0 mg/gr BB menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar Trigliserida yang mana hanya di berikan larutan Na CMC 0.5 sebanyak 2.5 mg/gr BB. Pada perlakuan dengan jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) (K4) terjadi peningkatan kadar Trigliserida paling tinggi yakni mencapai 281 mg/dl dengan dosis 24 mg/gr BB disusul pada perlakuan (K6) mencapai 179 mg/dl. Penurunan kadar Trigliserida tertinggi terlihat pada perlakuan (K5) yakni mencapai 159 mg/dl dengan dosis jinten hitam 48 mg/gr BB.

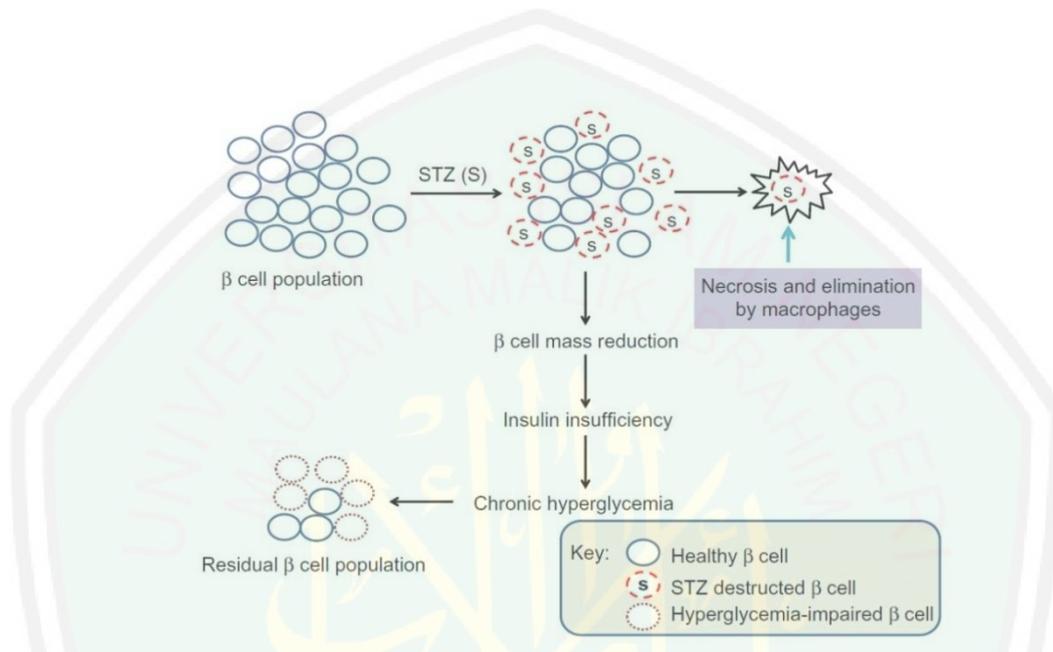
Kadar rata-rata trigliserida pada tikus normal atau tikus kontrol negatif K1(-) 53,5 mg/dl dari gambar 4.1.1 diatas diketahui kadar trigliserida meningkat pada yang hanya di beri perlakuan patologis dengan pemberian diet tinggi lemak dan induksi streptozotosin (STZ), yaitu mencapai 78 mg/dl (K3), sedangkan kelompok perlakuan lain yang diberi metformin dengan dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5% (K2) setelah diberi perlakuan patologis, terlihat adanya penurunan kadar trigliserida dengan rata-rata 60,5 mg/dl.

4.2 Pembahasan

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol 80 % jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida serum darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2. alasan penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur strain wistar bahwa tikus mempunyai kemampuan metabolik yang relatif cepat sehingga lebih sensitif bila digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan metabolisme tubuh manusia , selain itu perawatannya mudah, dan bisa di ambil darahnya dalam jumlah relatif besar (Kusumawati, 2004).

Dalam penelitian ini tikus sebelumnya di beri pakan dengan diet tinggi lemak HFD (*high fat diet*) sebagai salah satu pemicu obesitas. Tikus selanjutnya diinduksi peroral dengan STZ yang sebagai obat diabetogenik yang bersifat toksik dan merusak pada sel β pankreas. Menurut Gardner (2007) proses kerusakan sel β pankreas berasal dari STZ yang menyebabkan penurunan ATP dengan cara

menginhibisi siklus krebs dan menginduksi NO sehingga terbentuk ROS menyebabkan kerusakan DNA.



Gambar 2.7: Mekanisme kerja STZ dalam merusak sel β pankreas (Skudelski, 2001).

Streptozotocin berfungsi sebagai diabetogen yang dapat menyebabkan tikus mengalami gangguan respon terhadap glukosa dan sensitivitas sel β terhadap glukosa. Di lain pihak, sel α dan δ tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotocin pada tikus tersebut sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin.

Selain itu DM 2 di sebabkan oleh obat pemicu DM atau diabetogenik yaitu *Streptozotocin* (STZ), menurut Elsner *et al* (2000), mengatakan *Streptozotocin* masuk ke sel β pankreas melalui *glucose transporter* (GLUT2) dan akan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi atau masuknya gugus metil dari STZ ke dalam molekul DNA ini akan menyebabkan kerusakan fragmentasi DNA.

Pada saat terjadi kerusakan sel β pankreas maka akan terjadi defisiensi insulin atau resistensi insulin maka akan terjadi diabetes mellitus yang mempengaruhi berbagai metabolisme diantaranya terganggunya metabolisme glukosa yaitu gangguan *uptake* glukosa ke intra sel yang pada akhirnya dapat menyebabkan hiperglikemia kemudian terjadi gangguan pada metabolisme lipid menurut Price (2005) dan Sudoyo (2009), pada keadaan defisiensi insulin terdapat penurunan masuknya asam lemak dari darah ke dalam sel jaringan adiposa, sehingga kadar trigliserida di darah dapat meningkat. Pada keadaan resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (*free fatty acid, FFA*) yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentuk trigliserida.

Dari hasil penelitian ini, bahwa kadar rata-rata kolesterol total dan trigliserida mengalami peningkatan di bandingkan tikus normal setelah pemberian jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.). Hal ini ditunjukkan oleh rata-rata kadar di masing-masing perlakuan, akan tetapi pada masing-masing parameter kolesterol total dan trigliserida yang diberi jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) pada K(5) dosis 48 mg terjadi penurunan yang tajam di bandingkan dengan dosis yang 24 mg, dan 72 mg, yakni pada kolesterol total 165 mg/dl dan trigliserida 159. Seperti yang dinyatakan oleh Tandra (2008) mengatakan bahwa kadar kolesterol total yang diinginkan atau normal adalah < 200 mg/dl, dan kadar yang diinginkan atau

normal trigliserida adalah < 160 mg/dl.

Dari hasil penelitian rata-rata kadar HDL-C mengalami penurunan pada tikus yang menderita diabetes mellitus tipe 2 (K1) dibanding tikus sehat (K-). Hal ini ditunjukkan oleh rata-rata kadar HDL-C tikus kelompok K1 (Na CMC 0,5%) sebesar 21,75 mg/dl. Jumlah rata-rata kadar HDL-C tersebut lebih rendah daripada rata-rata kadar HDL-C pada tikus normal yang nilai rata-ratanya sebesar 40,5 mg/dl. Kadar LDL-C kelompok tikus K1 (Na CMC 0,5%) juga terlihat mengalami kelainan berupa peningkatan dibandingkan pada tikus normal. Hal ini ditunjukkan oleh rata-rata kadar LDL-C pada tikus kelompok K1 sebesar 13 mg/dl, hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan kadar LDL-C kelompok tikus sehat yang nilai rata-ratanya sebesar 8,75 mg/dl.

Hasil yang demikian sesuai dengan penjelasan Tjokropawiro (1995) yaitu, diabetes mellitus mempunyai efek yang cukup nyata terhadap kadar kolesterol dalam darah. Pada hipertrigliserida, kadar kolesterol dapat meningkat karena meningkatnya kadar VLDL yang mengandung 19% kolesterol. Meningkatnya kadar LDL-C disebabkan proses glikolisasi LDL, sehingga katabolisme LDL oleh reseptor LDL terhambat akibatnya LDL tertimbun berlebih di dalam plasma.

Biji jinten hitam mempunyai kandungan kimia yang bermanfaat diantaranya yaitu 35% lemak dan minyak nabati, 32% karbohidrat, 21% protein, 5% air, saponin, nigellin, asam amino, flavonoid, bermacam-macam mineral dan vitamin. Mineral yang terkandung dalam jinten adalah kalsium, sodium, potasium, magnesium, selenium dan zat besi. Sedangkan vitaminnya adalah vitamin A, B1,

B2, B6, C,E dan niacin (Yulianti, 2006). Selain itu, dalam minyak jinten hitam terkandung *nigellone* dan *thymoquinone* (Mahfouz & El-Dakhakny, 1996).

Thymoquinone adalah komponen terbanyak (30-40%) dari essential oil yang paling aktif pada *Nigella sativa* Linn. *Thymoquinone* dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui 2 mekanisme. Pertama, mencegah glukoneogenesis di hati dengan menekan enzim *glukosa-6-fosfatase* dan *fruktosa-1,6-bifosfatase*. Kedua, dengan menekan inflamasi yang disebabkan oleh nitrit oksida dan radikal bebas (Khader, 2012).

Thymoquinone dapat menghambat peroksidasi lipid melalui perannya sebagai scavenger terhadap radikal superoksida ($O^{\cdot -}$) dan membentuk senyawa lain yang tidak reaktif. Kemampuan sebagai *scavenger* tersebut juga efektif terhadap radikal hidroksil (OH). *Thymoquinone* juga dapat meningkatkan GSH dibandingkan normal. Hal ini dikarenakan efek proteksi terhadap radikal bebas bisa meningkat. GSH yang berikatan dengan peroksida dapat menyebabkan stres oksidasi pada sel-sel hidrogen akan direduksi oleh GSH peroksidase menjadi air dan alcohol (Marwan, 2005).

Nigellone yang merupakan polimer karbonil dari *thymoquinone* juga diketahui mempunyai sifat farmakologis seperti *thymoquinone* sebagai antioksidan. Mekanisme antioksidan yang bervariasi dari keempat bahan aktif yang ada pada jintan hitam membuat jintan hitam lebih unggul dari antioksidan kimiawi. Pada jintan hitam hasil sampingan berupa radikal yang tidak stabil segera dihambat dengan kemampuannya sebagai *scavenger* dan donor elektron

sehingga menghasilkan senyawa yang lebih stabil, sehingga reaksi radikal berantai dapat dicegah (Marwan, 2005).

Menurut Rofles, (2006) Komposisi gizi *Nigella sativa* Linn., yaitu protein: 21 % , karbohidrat: 35%, lemak: 35-38 %, sisanya berupa vitamin, mineral, dan zat lain seperti tannin, lipase, saponin, seng (ZN) dan *phytosterol*. Seng mempunyai efek yang sama dengan thymoquinone yaitu sebagai antioksidan kuat sehingga dapat melawan efek antioksidan dari *streptozotocin* (STZ). Sedangkan *phytosterol* mempunyai struktur mirip kolesterol sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol melalui kompetisi penyerapan (absorb) di usus.

Efek antidiabetik jinten hitam (*Nigella sativa* Linn) muncul melalui beberapa jalur, jalur pertama adalah dengan memperkuat pengeluaran insuli dari pankreas yang disebabkan karena jinten hitam mempunyai efek protektif terhadap kerusakan sel beta pankreas akibat *streptozotocin* dan menjaga integritas sel pankreas dan jinten hitam bekerja dengan cara meningkatkan proliferasi dan regenerasi sel beta pankreas yang telah rusak (Kanter, 2003).

A. M. Mohamed *et al* (2009), melakukan uji bubuk biji *Nigella sativa* pada mencit yang diinduksi STZ memberikan efek menurunkan glukosa darah dan fruktosamin serta kadar hemoglobin dan albumin, sehingga berpotensi sebagai antidiabetik maupun antiglikosilasi.

Pada pasien DM terjadi gangguan metabolisme lipid, yang menyebabkan munculnya gejala dislipidemia dikarenakan gangguan pada proses lipogenesis dan lipolisis. Salah satu tanda dislipidemia yang terjadi pada pasien DM adalah

terjadinya peningkatan kadar kolesterol di dalam darah (Ali, 2003). Dari berbagai penelitian mengenai pengaruh NS disebutkan bahwa NS memiliki efek penurunan kadar kolesterol dan efek antioksidan dengan menghambat kerja enzim HMG KoA reduktase (Aggarwal, 2008).

4.3 Kajian Keislaman Terkait Hasil Penelitian

Hasil penelitian tentang minyak biji jinten hitam yang yang dapat yang menurut hadist nabi dapat menyembuhkan segala macam penyakit kecuali kematian adalah merupakan sesuatu yang benar yang bisa di kaitkan dengan penelitian ini tentang pengaruh jinten hitam Indonesia terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida, akan tetapi perlu dilakukan terkait dosis yang tepat dan baik.

Pada penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang menyebabkan metabolisme kolesterol terganggu sehingga menyebabkan terjadinya dislipidemia. Dislipidemia ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida darah, serta menurunnya kadar kolesterol-HDL darah. Idealnya kadar HDL dalam tubuh harus tinggi dan kadar LDL, TG dan kolesterol total tidak boleh berlebih.

Dalam melakukan penelitian dan penyelidikan, manusia dituntut untuk terus berpikir dan selalu mengkaji tentang segala sesuatu yang ada di alam semesta karena tidak ada seatu ciptaanNya yang sia-sia. Sebagaimana tersirat dalam surat Ali-Imran/ 3:190-191, sebagai berikut:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِأُولِي الْأَلْبَابِ
 الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ
 السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: “Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): “Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka” (QS Ali-Imran 3:190-191).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak etanol 80 % biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) belum dapat mempengaruhi kadar kolesterol total, dan trigliserida serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi STZ dan diet tinggi lemak (HFD), terjadi kenaikan rata-rata kadar kolesterol total, dan trigliserida dengan taraf signifikansi 95% di beberapa perlakuan dan terjadi penurunan disalah satu perlakuan pada setiap parameter.
2. Dosis pemberian ekstrak jinten hitam (*Nigella sativa* Linn.) dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida adalah dosis 48 mg/kg BB/ hari, karena merupakan dosis normal.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil yang didapat pada penelitian ini, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan dosis yang berbeda, dengan harapan didapatkan hasil terapi yang lebih berpengaruh terhadap kadar kolesterol total dan trigliserida.

DAFTAR PUSTAKA

- Abu khader M, Majed. 2012. Thymoquinone: A Promising Antidiabetic Agent. *International Journal Diabetic in Developing Countries*:Vol.32.
- Adam J.M.F. 2010. *Dislipidemia*. Dalam: AW Sudoyo, B Setiyohadi, I Alwi, M Simadibrata K, S Setiadi (eds). *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. Edisi 5*. Jakarta: Interna Publishing.
- Adhi, Bayu.T1, Rodiyatul F. S. dan Hermansyah,2011. An Early DetectionMethod of Type-2Diabetes Mellitus in Public Hospital. *Telkomnika*: Vol.9, No.2.
- Alberti, K. G., Zimmet,P., and Shaw, J. 2005. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrom-A New Wordwide Definition. *Lancet* 366 (9491).
- Almatsier, S., 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Alrasyid H. (2009). *Potensi tempe kedelai dalamterapi nutrisi medik pada obesitas dewasadengan komorbid*. Medan: FakultasKedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Al-Jauziyah, Ibnu Qayyim. 2008. *Praktek Kedokteran Nabi, penerjemeh Abu firly*. Jogjakarta: Hikam Putra.
- Al-Qarni, A. 2008. *Tafsir Muyassar Jilid 3*. Jakarta: Qisthi Press.
- Astrup, A., 2008. *Diet High In Monounsaturated Fatty Acids Helps To Regulat Blood Glucose*.

- Ash-Shayim, M. (2012). *Sehat Dengan Herbal Pilihan*. Solo: Pustaka Arafah.
- Bahri, A., 2004. *Disiplidemia Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner*. e-USU Repositor. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Bailey C, Turner R., 1996. Metformin. *English Journal Medicine*: Vol. 334, No. 9.
- Bays H.E., et al. (2013). Obesity, Adiposity and Dyslipidemia: A Concensus Statement from The National Lipid Association. *Journal Of Clinical lipidolog*:Vol.7.
- Benhaddou-Andaloussi, A., L. C. Martineau, D. Spoor, T. Vuong, C. Leduc, E. Joly, A. Burt, B. Meddah, A. Settaf, J. T. Arnason, M. Prentki, P. S. Haddad, 2008. *Antidiabetic Activity of Nigella sativa Seed Extract in Cultured Pancreatic β -cells, Skeletal Muscle Cells, and Adipocytes*. *Pharmaceutical Biology*.
- Burits M, Bucar F., 2000. Antioxidant activity of Nigella sativa essential oil. *Phytother Res*: Vol: 14.
- Demam, J.M., 1997. *Kimia Makanan*. Bandung: Penerbit ITB.
- El Daly, E. S.1994. The effect of Nigella sativa L. on certain aspect of carbohydrates and key hepatic enzymes in serum of rat. *Journal of Islamic Academy of Science*:Vol 7, No 2.
- Federer, W. 1991. *Statistics and Society : Data Collection and Interpretation*. Edisi 2. New York : Marcel Dekker.

- Fernandez M.L. and West K.L. 2005. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *Journal Nutrition*: Vol.135, No.8.
- Fickova, M., P. Hubert, G. Crémel, C. Leray, 1998. Dietary (n-3) and (n-6) Polyunsaturated Fatty Acids Rapidly Modify Fatty Acid Composition and Insulin Effects in Rat Adipocytes. *Journal of Nutrition*: Vol 128, No3.
- Ghoffar, M. Abdul dan al-Atsari, Abu Ihsan. 2007. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 3. Buku Terjemahan. Abdullah bin Muhammad bin Abdurrahman bin Ishaq Al- Syaikh, Judul Asli: Lubaabut Tafsir Min Ibni Katsiir*. Bogor: Pustaka Imam.
- Gordon, M.H. 1990. *The Mechanism of Antioxidants Action In Vitro*. In B.J.F. Hudson, editor. *Food Antioxidants*. London: Elviesier Applied Science.
- Gordon, P.M. 2003. *Hyperlipidemia and Dyslipidemia*. In Ehrman JK. *Clinical Exercise Physiology*. Champaign: Human Kinetics.
- Grundy, S. M. 2006. *Nutrition in the Management of Disorder of serum Lipids and Lipoprotein*. *Modern Nutrition in Heath and Disease*. 10th Ed. Lippincott Williams and Wilkins: Baltimore.
- Gustaviani, R., 2007. *Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus*. Dalam : A. W. Sudoyo, dkk (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 3 Edisi 4. Jakarta : Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Handayani, Sri. 2003. Penentuan Asam Lemak pada Minyak Menggunakan Kromatografi Spektrometer massa. *Jurnal Kimia. Vol Thn II*, FMIPA Yogyakarta: Universitas Negeri Yogyakarta.

Hawsawi, Z. A., B. A. Ali, A. O. Bamosa, 2001. Effect of Nigella (black seed and thymoquinone on blood glucose in albino rats. *Annals of Saudi Medicine: Vol, 21*.

Hubrecht, R. and Kirkwood, J. 2010. *The UFAW Handbook of The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*. Edisi ke-8. Universities Federation for Animal Welfare.

Hutapea, Johnny Ria. 1994. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jakarta: Depkes RI.

Hyman, Mark. 2006. *Ultra Metabolisme: 7 langkah mengurangi berat badan anda secara otomatis* (penerjemah: Ibnu Setiawan). Yogyakarta: B-First.

<https://archive.org/details/TafsirAlmishbahOleehProf.quraihShihab25Ramadhan1431h> (diakses tanggal 12 juli 2016 pukul 00.23 WIB).

Indraswari, Wiwi. 2010. *Hubungan Indeks Glikemik Asupan Makanan Dengan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe-2 Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo*. Skripsi Sarjana. Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Jurnal, Y.D., 2014. Peran Antioksidan pada Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Jurnal Kesehatan Andalas: Vol. 3, No.1*.

- Kahn, C.R. 1995, Disorder of Fuel Metabolism, In Becker, K.L. (Ed.), *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 2nd Ed., 1148-54.
- Kumar S and O'Rahilly S. 2004. *Insulin resistance: Insulin action and its disturbances in disease*. Ltd England: John Wiley & Sons.
- Krinke, G. J. 2000. *The Laboratory Rat. The Handbook of Experimental Animals*. Academic Press.
- Lawrence, J.C., 1994, Insulin and Oral Hypoglycemic Agents, In Brody, T.M., Larner, J., Minneman, K.P., and Neu, H.C. (Ed.), *Human Pharmacology*, 2nd Ed., 523-539, Mosby, London.
- Mahmud, Mahir Hasan. 2007. *Mukjizat Kedokteran Nabi*. Jakarta : Qultum Media.
- Marwan. 2005. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Kadar GSH, MDA, Jumlah Serta Fungsi Sel Makrofag Alveolar Paru Tikus Wistar Yang Dipapar Asap Rokok Kronis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*: Vol. 21, No. 3.
- Murray, K., R., Granner, K. D., Mayes, A. P., Rodwell, W. V. 2003. *Harper's Biochemistry. 26 th Ed*. Appleton & Lange Medical Books.
- Mayes P.A, Botham KM. 2003. *Lipid Transport and Storage. Harper's illustrated Biochemistry. 26 th ed*. USA. Mc Graw Hill.
- Mayes, PA. 2003. *Sitesis Pengangkutan , dan Ekskresi Kolesterol*. Dalam: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editor. *Biokimia Harper 25th ed*. Jakarta: EGC.

Mahendra, dkk.2008. *Diabetes mellitus: Care Your Self*. Jakarta: Penebar Plus+.

Misnadiarly.2006. *Diabetes Mellitus: Ulcer, Gengren, Infeksi, Mengenali Gejala, Menanggulangi Mencegah Komplikasi*. Jakarta: Pustaka Populer Obor.

Merentek E. 2006. *Resistensi insulin pada diabetes Tipe 2*. Cermin Dunia Kedokteran 150.

Nadler ST, Stoehr JP, Rabaglia ME, et al. 2001. *Normal Akt/PKB with reduced PI3K activation in insulin resistant mice*. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.* 281: E1249-E1254.

Perkeni. 2006. *Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 diIndonesia 2006*. Cetakan Pertama ed.

Saad MJA Folli F, Kahn JA, Kahn CR. 1993. *Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and Phosphatidylinositol 3 -kinase*. *J. Clinical Invest.*; 92: 2065-2072.

Smeltzer, SC., dan Bare BD,. 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner dan Suddarth (Ed.8, vol. 1,2)*. Alih bahasa oleh Agung Waluyo dkk,. Jakarta. EGC.

Speicher, C. E., dan Smith J. W.. 1996. *Pemilahan Uji Laboratorium yang Efektif* (alih bahasa Suyono, Joko). Jakarta: EGC.

Marwan. 2005. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jinten Hitam (Nigella sativa) Terhadap Kadar GSH, MDA, Jumlah Serta Fungsi Sel Makrofag*

Alveolar Paru Tikus Wistar Yang Dipapar Asap Rokok Kronis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*: Vol. 21, No. 3.

Mayes P. A, Botham KM. 2003. *Lipid Transport and Storage. Harper's illustrated Biochemistry. 26 th ed.* USA. Mc Graw Hill.

Murray, K., R., Granner, K. D., Mayes, A. P., Rodwell, W. V. 2003. *Harper's Biochemistry. 26 th Ed.* Appleton & Lange Medical Books..

Nickavar, B., F. Mojab, K. Javidnia, M. A. R. Amoli, 2003. *Chemical composition of the fixed and volatile oils of nigella sativa L. from Iran.* Zeitschrift für Natureforschung.

Ngatidjan. 2006. *Metode Laboratorium dalam Toksikologi. Metode Uji Toksisitas.*
Nugroho. 2009. *Respirasi Seluler.*[cited 2011 March 2]. Available from <http://biodas.files.wordpress.com/2007/09/04-respirasi-sel.ppt>.

Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH,. 2003. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the american college of nutrition*: Vol. 22, No, 1.

Pangkahila, W. 2011. *Anti Aging Medicine : Tetap Muda dan Sehat. Cetakan ke-1.* Jakarta : Penerbit Buku Kompas.

Poedjiadi, A. 2007. *Dasar – Dasar Biokimia.* Jakata: UI Press.

Powers, Scott K. and Jackson, Malcolm J,. 2008. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiology Rev*: Vol. 88.

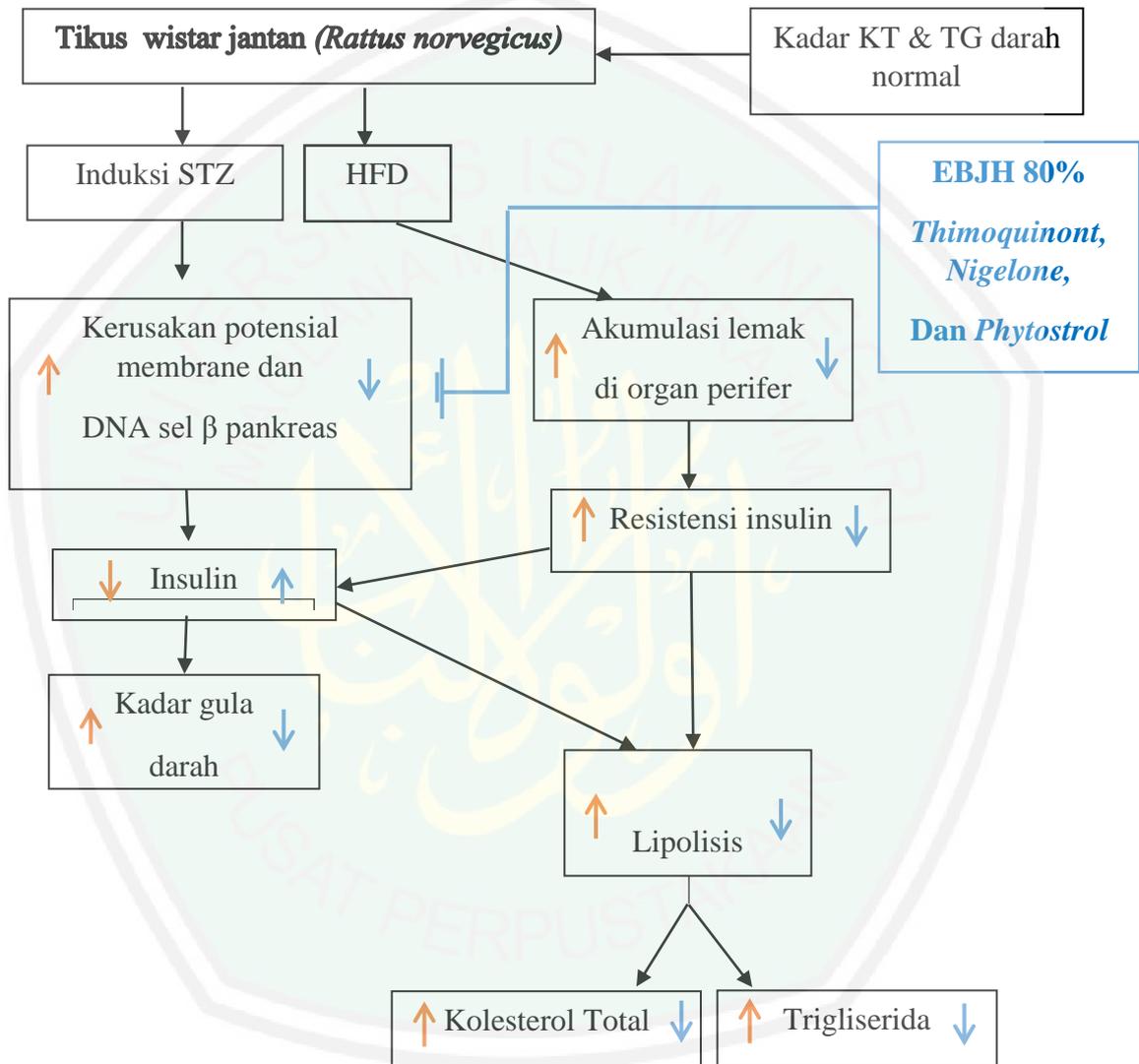
- Purnamasari, Dyah. 2009. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi V.* Jakarta: Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
- Pellizzon MA. 2008. *Diet Induksi pada Aterosklerosis /Hiperkolesterolemi pada Rodentsia* .Laporan singkat literatur ilmiah. Review.
- Prodjosudjadi, W. 2000. Hipertensi: Mekanisme dan pelaksanaannya. *Majalah berkala neurosains Volume 1 No 3.*
- Qian He. 2004. Antioxidant power of phytochemicals from Psidium guajava leaf. *Journal of Zhejiang University SCIENCE*: Vol. 5, No. 6.
- Rachmandiar, Raras. 2012 . *Karya Tulis Ilmiah.* Program Pendidikan Sarjana, Semarang. Fakultas Kedokteran Undip.
- Rader, D. J. And Hobbs, H.H. 2005. *In Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed.* New York: McGraw-Hill.
- Rakhmadany, dkk. 2010. *Makalah Diabetes Melitus.* Jakarta : Universitas Islam Negeri Jakarta.
- Rochid, H., H. Chevassus, R. Nmila, C.Guiral, P. Petit, M. Chokaï ,Y.Sauvaire. 2004. Nigella sativa seed extracts enhance glucose-induced insulin release from rat-isolated Langerhans islets. *Fundam Clin Pharmacol*: Vol. 18, No. 5.
- Rolfes, S. R., K. Pinna, E. Whitney, 2006. *Understanding Normal and Clinical Nutrition.* Belmont, USA : Thompson Wadsworth.

- Setiawan, B., 2005. *Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus*.
Majalah Kedokteran Indonesia:Vol. 55, No. 2.
- Setyaningrum, Fitriana Annisa. 2007. *Nigella sativa (Jinten Hitam Pahit)*.
http://toiusd.multiply.com/journal/item/95/Nigella_sativa_Jintan_Hitam
(2 Maret 2016).
- Shahab, A., 2006. *Diagnosis dan Penatalaksanaan Diabetes Melitus (disarikan dari Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia: Perkeni 2006)*.
- Shulman, G. I. 2000. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *Journal Clinical. Investigation*: Vol. 106.
- Szkudelski, T., 2001. The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action In β Cells Of The Rat Pancreas. *Physiology Research*: Vol. 50.
- Tjitrosoepomo, H.S. 1998. Botani Umum. UGM Press. Yogyakarta.
- Tjekyan, Suryadi R.M, 2007. Risiko Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kalangan Peminum Kopi Di Kotamadya Palembang Tahun 2006-2007. Department Of Public Health And Community Medicine, Medical Faculty, Sriwijaya University. *Makara Kesehatan*: Vol. 11, No. 2.
- Tjokroprawiro.1995. *Symposium Fluvastatin, EraBaru Penatalaksanaan Hiperkolesterolemia*: Surabaya.
- Unger, R.H. and Foster, D.W., 1992, Diabetes Mellitus, In Wilson, J.D. and Foster, D.W., *Endocrinology*, 1255-1317. London. W.B Sanders Company, A Division of Harcourt Brace and Company.

- Wardlaw, G. M., A. M. Smith., 2006. *Contemporary Nutrition*. Boston : Mc Graw Hill.
- WHO, 1999. *Defenition, Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus and Its Complication*.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Potensi dan Aplikasinya Dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius.
- World Health Organisation. 2012. *Obesity and inhibitor type-1 (PAI-1), tissue factor (TF), adiponectin, peroxisome proliferators activated overweight*. Geneva: WHO.
- Yulianti, S., E. Junaedi, 2006. *Sembuhkan Penyakit dengan Habbatus Sauda (Jinten Hitam)*. Tangerang : Agromedia Pustaka.
- Yunir,. Em. 2008. Perkembangan Terkini Metformin Sebagai Obat Anti Diabetik Oral. *Dexa Media*: No. 1, Vol. 2.
- Yusuf, M.S. 2014. *Efektivitas Penggunaan Jintan Hitam (Nigella Sativa) Dalam Proses Percepatan Penyembuhan Luka Setelah Pencabutan Gigi*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
- Zhang, Ming, Lv., Xiao-Yan, Li., Chen, Li. 2008. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*.

LAMPIRAN

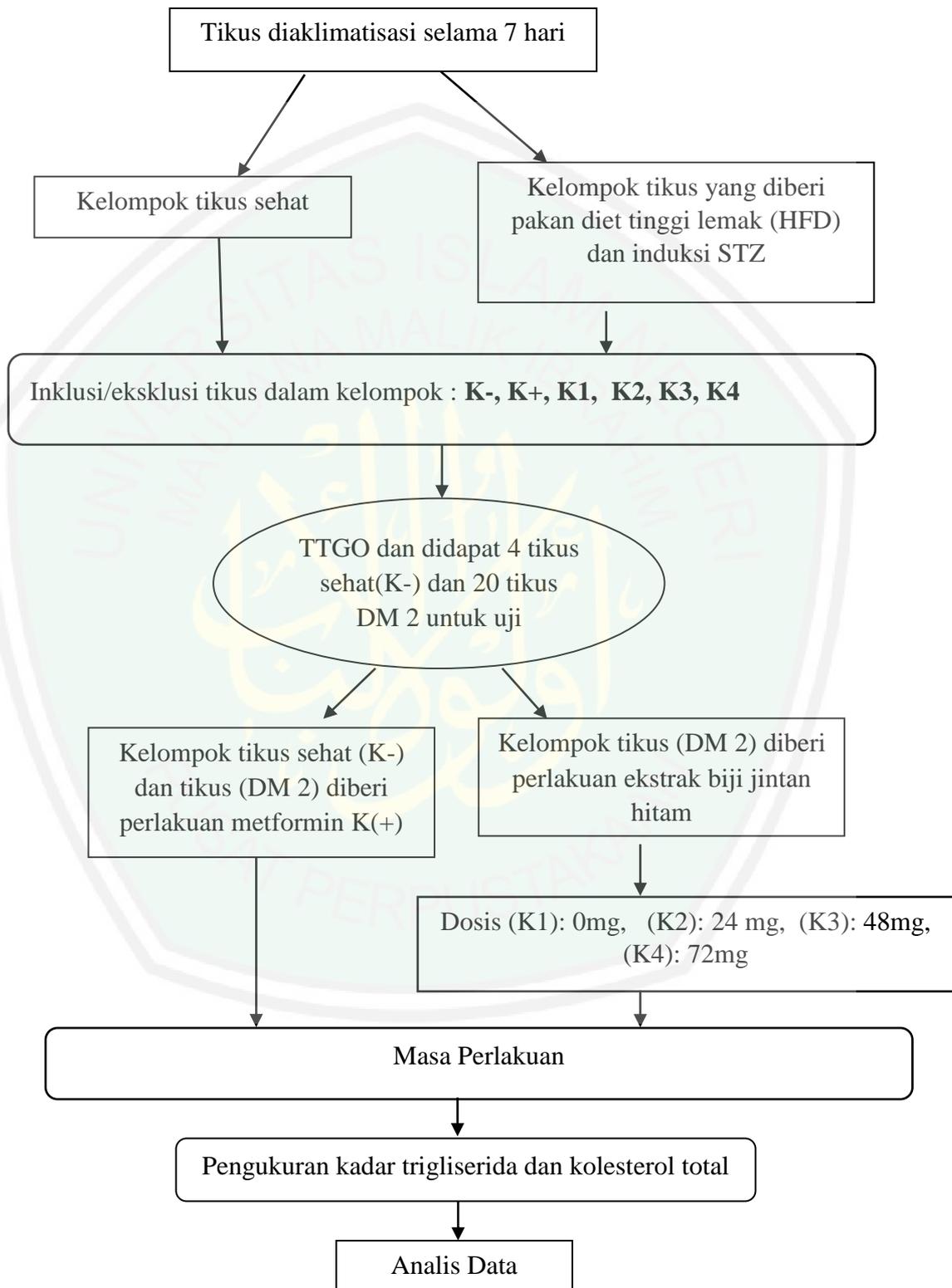
Lampiran 1. Kerangka konsep penelitian



Keterangan:

(↑) : Komplikasi DM tipe 2 akibat induksi STZ dan HFD

(↓) : Efek pemberian EBJH 80% .

Lampiran 2. Alur Penelitian

Keterangan:

1. Kegiatan Penelitian
2. Aklimatisasi minggu ke- 1-2
3. Pembuatan tikus model DM 2 (terdiri-dari pemberian diet tinggi lemak (HFD) minggu ke 3-11 dan injeksi STZ pada minggu ke-10 dan 11).
4. Inklusi dan eksklusi tikus setelah TTGO pada minggu ke -12.
5. Masa perlakuan dengan pemberian terapi ekstrak biji jintan hitam Indonesia (EBJH) 80 % minggu ke- 13-16 .
6. Pengukuran kadar trigliserida (TG) dan Kolesterol Total (KT) minggu ke-17.
7. Analisis data minggu ke-18 sampai selesai.

Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian



A

B

C

Gambar 1. Ekstraksi biji jintan hitam

A: Persiapan ekstraksi biji jintan hitam

B: Di maserasi dengan etanol 80 % selama 10-15 menit sampai larutan keruh , dan di kocok

C: Ekstraksi biji jintan hitam dengan *rotary evaporator*.



A

B

C



D

Gambar 2. Pemberian diet tinggi lemak (HFD) dan injeksi streptozotocin

- A: Pembuatan lemak sapi dari gajih
- B: Pencampuran lemak sapi dan pakan BR1
- C: Persiapan pembuatan larutan STZ
- D: Injeksi streptozotosin



A

B

C

Gambar 3. Pemberian terapi ekstrak biji jintan hitam dan tes toleransi glukosa oral

- A: Persiapan larutan ekstrak jintan dengan pelarut Na CMC 0,5% dan metformin.
- B: Terapi oral ekstrak biji jintan hitam
- C: Inklusi dengan tes toleransi glukosa oral



A

B

C



Gambar 4. Pengambilan serum dan pengukuran kadar kolesterol-LDL dan HDL

- A: Pengambilan darah tikus dari jantung
- B: Disentrifugasi sampel darah dari jantung
- C: Hasil serum yang diperoleh
- D: Persiapan reagent dan alat untuk menguji kadar KT dan TG
- E: Pengelompokan dan pencampuran sampel dengan reagen pada tabung reaksi
- F: Pengukuran KT dan TG dengan *blood analyzer*

Lampiran 4. Data Pengukuran Rerata Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida

Kolesterol Total

		Perlakuan					
Ulangan		P (KONTROL -)	P (+) Metformint	P1 (0mg)	P2 (24mg)	P3 (48mg)	P4 (72 mg)
	1	48	57	45	64	51	70
	2	40	35	75	29	34	30
	3	49	56	51	82	46	39
	4	48	45	83	54	34	52
Jumlah		185	193	254	229	165	191
Rata-Rata		46.25	48.25	63.5	57.25	41.25	47.75
STDEV		3.63	8.98	15.90	19.15	7.46	15.04

Trigliserida

		Perlakuan					
Ulangan		P (KONTROL -)	P (+) metformint	P1 (0mg)	P2 (24mg)	P3 (48mg)	P4 (72mg)
	1	34	66	90	70	33	52
	2	59	30	47	40	38	25
	3	61	62	142	78	62	34
	4	60	84	33	93	26	68
Jumlah		214	242	312	281	159	179
Rata-Rata		53.5	60.5	78	70.25	39.75	44.75
STDEV		11.28	19.46	42.50	19.32	13.53	16.57

Keterangan:

K1 (Kontrol negatif/ sehat)

K2 (kontrol positif/DM 2) Metformint secara peroral

dosis 0,045 mg/gr BB + Na CMC 0,5%.

K3 (DM 2) Na CMC 0,5%

K4 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral

dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%

K5 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral

dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%

K6 (DM 2) ekstrak biji jinten hitam secara peroral

dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%

Lampiran 5. Hasil Analisis ANOVA Rata-rata Kadar Kolesterol Total dan Triglicerida

NonPar

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Perlakuan	24	3.50	1.745	1	6
Ulangan	24	2.50	1.142	1	4

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kolesterol	24	50.71	15.184	29	83
triglicerida	24	57.79	27.118	25	142

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Perlakuan	Ulangan	kolesterol	triglicerida
N		24	24	24	24
Normal Parameters ^a	Mean	3.50	2.50	50.71	57.79
	Std. Deviation	1.745	1.142	15.184	27.118
Most Extreme Differences	Absolute	.138	.169	.133	.119
	Positive	.138	.169	.133	.119
	Negative	-.138-	-.169-	-.076-	-.113-
Kolmogorov-Smirnov Z		.678	.829	.650	.584
Asymp. Sig. (2-tailed)		.748	.498	.791	.885

a. Test distribution is Normal.

Oneway

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
						Lower Bound	Upper Bound
kolestrol	negatif	4	46.25	4.193	2.097	39.58	52.92
	positif	4	48.25	10.372	5.186	31.75	64.75
	P1	4	63.50	18.358	9.179	34.29	92.71
	P2	4	57.25	22.111	11.056	22.07	92.43
	P3	4	41.25	8.617	4.308	27.54	54.96
	P4	4	47.75	17.366	8.683	20.12	75.38
	Total		24	50.71	15.184	3.099	44.30
trigliserida	negatif	4	53.50	13.026	6.513	32.77	74.23
	positif	4	60.50	22.472	11.236	24.74	96.26
	P1	4	78.00	49.078	24.539	-.09	156.09
	P2	4	70.25	22.307	11.153	34.76	105.74
	P3	4	39.75	15.628	7.814	14.88	64.62
	P4	4	44.75	19.138	9.569	14.30	75.20
	Total		24	57.79	27.118	5.535	46.34

Descriptives

		Minimum	Maximum
kolestrol	negatif	40	49
	positif	35	57
	P1	45	83
	P2	29	82
	P3	34	51
	P4	30	70
	Total	29	83
trigliserida	negatif	34	61
	positif	30	84
	P1	33	142
	P2	40	93
	P3	26	62
	P4	25	68
	Total	25	142

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
kolestrol	2.332	5	18	.085
trigliserida	2.465	5	18	.072

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
kolestrol	Between Groups	1322.208	5	264.442	1.196	.350
	Within Groups	3980.750	18	221.153		
	Total	5302.958	23			
trigliserida	Between Groups	4339.708	5	867.942	1.242	.331
	Within Groups	12574.250	18	698.569		
	Total	16913.958	23			

Lampiran 6. Penentuan dan Perhitungan Dosis

1. Dosis Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam Indonesia

Penentuan dosis ekstrak etanol jintan hitam untuk tikus adalah sebagai berikut:

Misalnya berat badan manusia = 70 Kg, maka dosis tikus adalah:

$$\begin{aligned} \text{Dosis 1} &= 24 \text{ mg/Kg BB} \times 70 \text{ kg} \times 0,018^{(1)} = 30,24 \text{ mg/200 g BB} \\ &= 0,1512 \text{ mg/g BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 2} &= 48 \text{ mg/Kg BB} \times 70 \text{ kg} \times 0,018 = 60,48 \text{ mg/200 g BB} \\ &= 0,3024 \text{ mg/g BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 3} &= 72 \text{ mg/Kg BB} \times 70 \text{ kg} \times 0,018 = 90,72 \text{ mg/200 g BB} \\ &= 0,4536 \text{ mg/g BB} \end{aligned}$$

Keterangan: (1) 0,018 diperoleh dari tabel perbandingan luas permukaan antar manusia dengan berat badan 70 kg dan tikus dengan berat badan 200 g

2. Dosis Metformin

Dosis Metformin untuk manusia adalah 500 mg/Kg BB

$$\text{Maka: } 500 \div 70 \text{ mg/Kg} \times 70 \text{ Kg} = 500 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk tikus} = 500 \text{ mg} \times 0,018$$

$$= 9 \text{ mg/200 g BB}$$

$$= 0,045 \text{ mg/g BB}$$

Jumlah Metformin yang dibutuhkan = Dosis x jumlah tikus

$$= 3,15 \text{ mg/ tikus} \times 24$$

$$= 75,6 \text{ mg.}$$

3. STZ

$$\text{Dosis pemberian STZ} = 30 \text{ mg/kgBB}$$

$$\text{Dosis tiap tikus} = (\text{BB tikus} \div 1000\text{gr}) \times 30 \text{ mg/kgBB}$$

$$\text{Dosis injeksi tiap tikus} = (\text{dosis tiap tikus} \div \text{dosis untuk seluruh tikus}) \times 0,5 \text{ cc}$$

4. Ekstrak etanol 80% biji jintan hitam

$$\text{Rumus} = \text{Dosis} \times \text{berat badan mencit}$$

$$= \text{Jumlah sampel tiap kelompok perlakuan} \times \text{dosis} \times 28 \text{ hari}$$

Keterangan: Berat badan mencit = 200 g

$$\text{Jumlah sampel tiap kelompok} = 4 \text{ ekor}$$

Sehingga perhitungan tiap dosis adalah:

$$\text{Dosis 1} = 0,1512 \text{ mg/g BB} \times 200 \text{ g} = 30,24 \text{ mg}$$

$$= 4 \times 30,24 \text{ mg/ml} \times 28 = 3.386,88 \text{ mg/ 70 ml}$$

70 ml adalah jumlah pengulangan x jumlah hari terapi x 2,5 ml = 4 x 28 x 2,5 ml = 70 ml

Maka, ekstrak ditimbang sebanyak 3.386,88 mg dan dilarutkan ke dalam 70 ml CMC-Na 0,5%

$$\text{Dosis 2} = 0,3024 \text{ mg/g BB} \times 200 \text{ g} = 60,48 \text{ mg}$$

$$= 4 \times 60,48 \text{ mg/ml} \times 28 = 6.773,76 \text{ mg/ 70 ml}$$

Maka, ekstrak ditimbang sebanyak 6.773,76 mg dan dilarutkan ke dalam 70 ml CMC-Na 0,5%

$$\text{Dosis 3} = 0,4536 \text{ mg/g BB} \times 200 \text{ g} = 90,72 \text{ mg}$$

$$= 4 \times 90,72 \text{ mg/ml} \times 28 = 10.160,64 \text{ mg/ 70 ml}$$

Maka, ekstrak ditimbang sebanyak 10.160,64 mg dan dilarutkan ke dalam 70 ml CMC-Na 0,5%

Sehingga total ekstrak biji jintan hitam yang dibutuhkan adalah 20.321,28 mg = 20,32128 g. Dan total CMC-Na 0,5% yang dibutuhkan adalah 210 ml.



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM (MALIKI) MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Telp. (0341) 558933 Malang

BUKTI KONSULTASI

Nama : M. Rizqon Nadif
Nim : 12620106
Dosen Pembimbing I : Dr. Dra. Retno Susilowati, M.Si
Jurusan/Fakultas : Biologi/ Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80% Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia Terhadap Kadar Triglicerida dan Kolesterol Total Serum Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Mellitus Tipe 2.

No.	Hari/Tgl/Bln/Thn	Hal Yang Dikonsultasikan	Tanda Tangan / Paraf
1.	Kamis 17-12-15	Pengajuan judul dan parameter	1.
2.	Rabu, 23-12-15	Diskusi bahan-bahan	2.
3.	Senin, 28-12-15	Konsultasi bab I	3.
4.	Selasa, 5-01-16	Konsultasi bab I, II, & III	4.
5.	Rabu, 6-01-16	ACC Judul dan revisi BAB I, II, & III	5.
6.	Selasa, 12-01-16	Diskusi perhitungan konsentrasi JII & IIFD	6.
7.	Senin, 18-01-16	Bertanya parameter dan diskusi perlakuan	7.
8.	Rabu, 03-02-16	Konsultasi bab I, II, & III	8.
9.	Kamis, 09-02-16	Revisi bab I, II, & III	9.
10.	Kamis, 31-03-16	Revisi bab I, II, & III	10.
11.	Rabu, 13-04-16	Seminar Proposal bab I, II, & III	11.
12.	Rabu, 20-04-16	Konsultasi bab I, II, & III	12.
13.	Rabu, 08-06-16	Konsultasi bab I, II, & III	13.
14.	Senin, 13-06-16	Konsultasi bab IV	14.
15.	Jum'at, 17-06-16	Konsultasi bab IV, V & hasil SPSS	15.
16.	Selasa, 28-06-16	Sidang skripsi	16.
17.	Minggu, 03-07-16	Revisi hasil siding skripsi, abstrak & ACC	17.
18.	Senin, 11-07-16	ACC keseluruhan	18.

Malang, 11 Juli 2016.

Mengetahui

Ketua Jurusan Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, MP
NIP. 19741018 200312 2 002



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM (MALIKI) MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Telp. (0341) 558933 Malang

BUKTI KONSULTASI

Nama : M. Rizqon Nadif
Nim : 12620106
Dosen Pembimbing I : Umayatus Syarifah, M.A
Jurusan/Fakultas : Biologi/ Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80% Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Serum Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Mellitus Tipe 2.

No.	Hari/Tgl/Bln/Thn	Hal Yang Dikonsultasikan	Tanda Tangan Paraf
1.	Jum'at, 10-06-16	Konsultasi bab I, II, & III	1.
2.	Rabu, 15-06-16	Konsultasi bab I, & II	2.
3.	Selasa, 28-06-16	Sidang skripsi	3.
4.	Senin, 11-07-16	ACC keseluruhan	4.

Malang, 29 Juli 2016.

Mengetahui

Ketua Jurusan Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, MP
NIP. 19741018 200312 2 002