

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BIJI
Nigella sativa DAN *Trigonella foenum-graecum* TERHADAP PROFIL LIPID
SERUM DARAH *Mus musculus* YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

**Oleh:
RISKA AISYAH RAHMAYANTI NUR'AINI
NIM. 17620103**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BIJI
Nigella sativa DAN *Trigonella foenum-graecum* TERHADAP PROFIL LIPID
SERUM DARAH *Mus musculus* YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

**Oleh:
RISKA AISYAH RAHMAYANTI NUR'AINI
NIM. 17620103**

**diajukan Kepada:
Fakultas Sains Dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

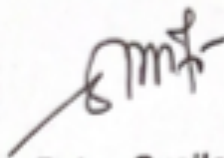
**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
BIJI *Nigella sativa* DAN *Trigonella foenum-graecum*
TERHADAP PROFIL LIPID SERUM DARAH *Mus musculus*
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:
RISKA AISYAH RAHMAYANTI NUR'AINI
NIM. 17620103

telah diperiksa dan disetujui untuk diuji
tanggal:

Pembimbing I



Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 196711131994022001

Pembimbing II



Mujahidin Ahmad, M.Sc
NIP. 198605122019031002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Biologi



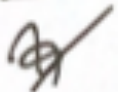
Dr. Evika Sandi Savitri, M.P.
NIP. 19741018 200312 2 002

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
BIJI *Nigella sativa* DAN *Trigonella foenum-graecum*
TERHADAP PROFIL LIPID SERUM DARAH *Mus musculus*
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

SKRIPSI

Oleh:
RISKA AISYAH RAHMAYANTI NUR'AINI
NIM. 17620103

telah dipertahankan
di depan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan diterima
sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal:

Ketua Penguji	Prof. Dr. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si NIP. 19710919 200003 2 001	
Anggota Penguji 1	Kholifah Holil, M.Si NIP. 19751106 200912 2 002	
Anggota Penguji 2	Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si NIP. 19671113 199402 2 001	
Anggota Penguji 3	Mujahidin Ahmad, M.Sc NIP. 19860512 201903 1 002	

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, M.P.
NIP. 19741018 200312 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Riska Aisyah Rahmayanti Nur'Aini
NIM : 17620103
Program Studi : Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak
Etanol Biji *Nigella sativa* dan *Trigonella
foenum-graecum* Terhadap Profil Lipid
Serum Darah *Mus musculus* yang
Diinduksi Streptozotocin

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-banar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi akademik maupun hukum atas perbuatan tersebut.

Malang, 16 Desember 2021

Yang men



Riska Aisyah Rahmayanti Nur Aini
NIM. 17620106

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar Pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL BIJI
Nigella sativa DAN *Trigonella foenum-graecum* TERHADAP PROFIL LIPID
SERUM DARAH *Mus musculus* YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN**

Riska Aisyah Rahmayanti Nur'Aini, Retno Susilowati, Mujahidin Ahmad

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri
Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik dengan gejala hiperglikemia akibat gangguan kinerja insulin, sekresi insulin, maupun keduanya. *Nigella sativa* (NS) memiliki berbagai efek terapeutik, terutama terhadap penyakit seperti kanker, diabetes, dan kardiovaskular. *Trigonella foenum-graecum* (TF) digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan diabetes dan hiperkolesterolemia pada berbagai pengobatan berbasis herbal. *Thymoquinone* merupakan senyawa aktif paling kuat yang ada dalam biji NS dan mampu menjaga sel hepatosit dari kerusakan. Diosgenin dan *trigonelline* yang ada dalam biji TF berkontribusi pada sifat anti-diabetes dan hipokolesterolemik. Penelitian eksperimental ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 5 perlakuan dan 5 ulangan. Perlakuan tersebut bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol 70% biji NS dan TF terhadap kadar LDL, HDL dan TG pada serum darah *Mus musculus* yang diinduksi streptozotocin. Perlakuan dosis diantaranya 200 mg/kgBB ekstrak etanol biji NS, dosis 100 mg/kgBB ekstrak etanol biji TF, kombinasi ekstrak etanol biji NS dosis 100 mg/kgBB dan TF dosis 50 mg/kgBB dan dosis metformin 65 mg/kgBB. Hewan coba yang digunakan adalah *Mus musculus* jenis kelamin jantan dengan berat badan 30-40 gram. Hasil pengukuran kadar LDL, HDL dan TG selanjutnya dianalisis secara statistik dengan uji normalitas menggunakan *One Sample Kolmogorov Smirnov* dan homogenitas menggunakan *Lavene Statistic*. Syarat dilakukannya uji *One Way ANOVA* dengan $P=0.05$ yakni apabila data terdistribusi normal dan variannya homogen. Transformasi data diperlukan pada uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Games-Howell* dengan taraf $\text{Sig.}<0.05$. Hasil kombinasi ekstrak menunjukkan adanya pengaruh terhadap profil lipid serum mencit diabetes.

Kata kunci: diabetes melitus, ekstrak, HDL, LDL, TG

**THE INFLUENCE OF GIVING ETHANOL SEED COMBINATION
EXTRACT *Nigella sativa* AND *Trigonella foenum-graecum* AGAINST
BLOOD SERUM LIPID PROFILE *Mus musculus* INDUCED BY
STREPTOZOTOCIN**

Riska Aisyah Rahmayanti Nur'Aini, Retno Susilowati, Mujahidin Ahmad

Biology Study Program, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik
Ibrahim Islamic State University Malang

ABSTRACT

A Diabetes Mellitus is a part of metabolic disease with hyperglycaemic symptoms due to impaired insulin performance, insulin secretion, or even both. *Nigella sativa* (NS) has therapeutic varieties effects, especially on some diseases like cancer, diabetes, and cardiovascular. *Trigonella foenum-graecum* (TF) is being used for traditional medicine especially for diabetes treatment and hypercholesterolemia on some treatments by herbal medicine. *Thymoquinone* is the strongest active compound consisting in NS seed and able to look after the hepatocyte cells from harm. Diosgenin and trigonelline that are consist in TF seed contributes on anti-diabetes and hypocholesterolemic. The type of experimental research uses Completely Randomized Design (RAL) within 5 behaviors and 5 repeats. The behavior's purpose is to determine the influence of giving ethanol extract combination by 70% seeds of NS and TF on the LDL, HDL, and TG rate on blood serum *Mus musculus* that is induced by streptozotocin. The dosage use are 200 mg/kgBB of ethanol extract in NS seed, 100 mg/kgBB ethanol extract of TF seed, the combination of ethanol extracts in NS seed by 100 mg/kgBB dosage and 50 mg/kgBB TF dosage, and 65 mg/kgBB metformin dosage. The tested animal is male sex of *Mus musculus* with a body weight of 30-40 grams. The result according to rate measurements of LD, HDL, and TG are analyzed statistically. The normality test uses One Sample Kolmogorov Smirnov is continued by homogeneity test with Lavene Statistic. If the data obtained are distributed normally and homogeny is being tested continuously by One Way ANOVA with $P=0.05$. If the data obtained does not distributed normally, then it is transformed and non-parametric test is done using Kruskall-Wallis continued by Games-Howell. The data are stated as the significant if $\text{Sig.}<0.05$. The combination showed an effect on the serum lipid profile of diabetic mice.

Keywords: diabetes mellitus, extract, HDL, LDL, TG

***Nigella sativa* إعطاء المختلط بين استخلاص الإيثانول من بذر ريسكا عائشة رحماياني نور عيني. 2021. تأثير**
على المستحث *Mus musculus* على ملف مصّل الدهون من دم *Trigonella foenum-graecum* و
Streptozotocin

المشرف الأول: ريتنو سوسيلواتي، والمشرف الثاني: مجاهدين أحمد
قسم علم الحياة، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج
الملخص

داء السكري هو من مجموعة أمراض التمثيل الغذائي بأعراض ارتفاع السكر في الدم بسبب ضعف نشاط الأنسولين أو إفراز الأنسولين أو كليهما. *Nigella sativa* (NS) لها تأثير علاجي متنوعة خاصةً لعلاج الأمراض مثل السرطان والسكري والأوعية الدموية. ويستخدم *Trigonella foenum-graecum* (TF) كدواء تقليدي لعلاج داء السكري وفرط كوليسترول الدم على سائر المعالجة الطبيعية. و Thymoquinone هو أقوى مركب نشيط يحتوي في بذور NS وهو قادر على حماية خلايا الكبد من التلف. والديوسجينين والتريغونيلين الموجودان في بذور TF لهما دور في خصائص المضادة لداء السكري ونقص الكوليسترول في الدم. استخدم هذا البحث نوع البحث التجريبي باستخدام التصميم العشوائي بالكامل بـ 5 معالجات و 5 مكررات. ويهدف هذا العلاج لمعرفة تأثير المختلط مستخلص الإيثانول 70% وبذور NS و TF على مستويات LDL و HDL و TG في مصّل دم *Mus musculus* المستحث بالستريبتوزوتوسين. وتضمنت معالجات الجرعات منها 200 مجم/كجم من وزن الجسم من استخلاص الإيثانول بذور NS و 100 مجم/كجم من وزن الجسم من استخلاص بذور الإيثانول من بذور TF والمختلط من استخلاص بذور الإيثانول NS بـ 100 مجم/كجم من وزن الجسم و TF عند 50 مجم/كجم من وزن الجسم والميتفورمين بجرعة 65 ملغم/كجم من وزن الجسم. والحيوانات التجريبية المستخدمة هي *Mus musculus* المذكر الذي يبلغ وزن جسمها 30-40 جرام. وتحليل نتائج البيانات الأساس إلى قياس مستويات LDL و HDL و TG تحلل إحصائياً. والاختبار الطبيعي باستخدام نموذج عينة الحدود *Kolmogorov Smirnov* ثم يستمر بإجراء اختبار التجانس باستخدام *Lavene Statistics*. وإذا كانت البيانات موزعة بشكل طبيعي ومتجانسة، فاستمر بإجراء اختبار إضافي باستخدام تحليل التباين ANOVA مع $P = 0.05$. إضافة إلى ذلك، استمر بإجراء اختبار Duncan بنسبة $\alpha = 5\%$. وإذا كان البيانات لم توزع بشكل طبيعي، فتحولها، وإذا لم توزع بشكل طبيعي أيضاً، فتجرأ بها اختبار غير بارامترى باستخدام *Kruskal-Wallis* ثم يستمر بـ *Games-Howell*. وتعين البيانات بالمعنوي إذا كان $\text{Sig.} < 0.05$.

الكلمات المفتاحية: الاستخلاص، LDL، HDL، TG، داء السكري

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Bismillahirrahmaanirrahiim, segala puji bagi Allah SWT. Tuhan semesta alam karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini yang berjudul “Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* Terhadap Profil Lipid Serum Darah *Mus musculus* yang Diinduksi Streptozotocin”. Tidak lupa pula shalawat serta salam ditujukan kepada junjungan kita Nabi besar Muhammad SAW. yang telah menegakkan *ad-dinul* Islam yang terpatri hingga *akhirul* zaman. *Aamiin*.

Berkat bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak maka penulis mengucapkan terima kasih yang tak terkira khususnya kepada:

1. Prof. Dr. Zainuddin, M.A selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Hariani, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P. selaku Ketua Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc selaku pembimbing I dan II, yang telah membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan keikhlasan dalam meluangkan waktu untuk membimbing penulis sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.
5. Dr. Nur Kusmiyati, M.Si selaku Dosen wali, yang telah membimbing dan memberikan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
6. Seluruh dosen dan laboran di Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang setia menemani penulis dalam melakukan penelitian di laboratorium tersebut.
7. Ayah dan Ibuku dan keluarga tercinta yang telah memberikan dukungan baik dari segi non materi (doa) dan materi serta motivasi kepada penulis.
8. Teman-teman seperjuangan Program Studi Biologi angkatan 2017 (Wolves) dan teman-teman seperjuangan di Laboratorium Fisiologi Hewan dan Hewan Coba.

Semoga amal baik yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT. Skripsi ini sudah ditulis secara cermat dan sebaik-baiknya, namun apabila ada kekurangan, saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Amiin Ya Rabbal Alamin*.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 16 Desember 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIHAN TULISAN	v
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
مختلص البحث.....	ix
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	12
1.3 Tujuan Penelitian	12
1.4 Hipotesis	12
1.5 Manfaat Penelitian	13
1.6 Batasan Masalah	13

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus	14
2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus.....	14
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	15
2.1.3 Patogenesis Diabetes Melitus.....	18
2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus	19
2.2 Pankreas	20
2.3 Streptozotocin.....	23
2.4 <i>Mus musculus</i>	25
2.5 <i>Nigella sativa</i>	27
2.6 <i>Trigonella foenum-graecum</i>	30
2.7 Ekstraksi	32
2.8 Lemak	34
2.8.1 Kolesterol.....	35
2.8.2 Triglicerida.....	36
2.8.3 Lipoprotein	36
2.9 Metformin.....	42
2.10 Kerangka Teori	43
2.11 Kerangka Konsep.....	44
2.12 Kerangka Integrasi.....	45

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian.....	46
-------------------------------	----

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	46
3.3 Variabel Penelitian	46
3.4 Populasi dan Sampel.....	48
3.5 Alat dan Bahan	49
3.5.1 Alat.....	49
3.5.2 Bahan.....	49
3.6 Prosedur Penelitian	50
3.6.1 Tahap Persiapan.....	50
3.6.2 Tahap Pelaksanaan.....	53
3.6.3 Tahap Pengambilan Data	56
3.6.4 Tahap Analisis Data.....	57

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4. 1 Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji <i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i> Terhadap Kadar LDL Serum Darah <i>Mus musculus</i> yang Diinduksi Streptozotocin.....	58
4. 2 Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji <i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i> Terhadap Kadar HDL Serum Darah <i>Mus musculus</i> yang Diinduksi Streptozotocin.....	68
4. 3 Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji <i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i> Terhadap Kadar TG Serum Darah <i>Mus musculus</i> yang Diinduksi Streptozotocin.....	75
4. 4 Manfaat <i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i> dalam Perspektif Islam	81

BAB V PENUTUP

5. 1 Kesimpulan.....	85
5. 2 Saran	85

DAFTAR PUSTAKA.....	86
----------------------------	-----------

LAMPIRAN	93
-----------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2. 1 Data Senyawa Kimia Streptozotocin	23
2. 2 Data Biologi Mencit	26
4. 1 Hasil DMRT Rata-Rata Kadar LDL	58
4. 2 Hasil DMRT Rata-Rata Kadar HDL	68
4. 3 Hasil DMRT Rata-Rata Kadar TG	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1 Anatomi pankreas manusia dewasa	21
2. 2 Anatomi pankreas manusia	22
2. 3 Representasi skematis dari efek toksik dari analog glukosa aloksan dan streptozotocin dalam sel beta, yang menghasilkan diabetes secara kimiawi	24
4. 1 Rata-rata kadar LDL serum darah mencit	59
4. 2 Rata-rata kadar HDL serum darah mencit	69
4. 3 Rata-rata kadar TG serum darah mencit	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Lampiran Alur Penelitian.....	93
2. Lampiran Data Penelitian	94
3. Lampiran Hasil Uji SPSS	95
4. Lampiran Dokumentasi Penelitian.....	98
5. Lampiran Bukti Konsultasi Pembimbing Biologi	101
6. Lampiran Bukti Konsultasi Pembimbing Agama.....	102

DAFTAR SINGKATAN

Simbol/Singkatan	Keterangan
DM	Diabetes melitus
NIDDM	<i>non insulin dependent diabetes</i>
BMI	<i>body mass index</i>
PKC	protein kinase c
STZ	<i>strepzotocin</i>
DNL	<i>de novo lipogenesis</i>
VLDL	<i>very low density lipoprotein</i>
IDL	<i>Intermediet Density Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
TG	<i>Trigliseryde</i>
AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>
TQ	<i>Thymoquinone</i>
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
DM1	Diabetes Melitus Tipe 1
DM2	Diabetes Melitus Tipe 1
MODY	<i>maturity onset diabetes of the young</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
NO	Nitrogen Monoksida
ATP	Adenosin Tripospat
RAL	Rancangan acak lengkap
g	gram
mg	miligram
dL	<i>dillute</i>
kg	kilogram
BB	berat badan
mm	milimeter
cm	centimeter
ppm	<i>parts per million</i>
RNA	<i>ribonucleic acid</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit multifaktorial yang ditandai dengan hiperglikemia dan abnormalitas lipoprotein (Owu *et al.*, 2006). Kelainan metabolik lain dari diabetes mellitus diantaranya ditandai dengan hiperglikemia yang diikuti perubahan biokimiawi lain seperti pada struktur glukosa, metabolisme lipid, dan gangguan penyerapan dan penyimpanan glukosa, serta penurunan penggunaan insulin untuk tujuan energi akibat ketidakcukupan sekresi maupun aktivitas insulin endogen (Saravanan dan Ponmurugan, 2012). Gangguan tersebut ditandai dengan tidak adanya aktivitas insulin pada *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) tipe I atau tidak adanya sensitifitas terhadap insulin pada *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM) tipe II (Suryawanshi *et al.*, 2006).

Jumlah penderita diabetes di dunia diketahui telah meningkat secara drastis selama beberapa tahun terakhir (Saravanan dan Ponmurugan, 2012). Berdasarkan laporan *International Diabetes Federation* perkiraan angka kejadian diabetes, di negara-negara Asia Tenggara ternyata memiliki prevalensi diabetes tertinggi di dunia. Hal ini dikarenakan, secara genetik tingkat kecenderungan dan kerentanan terhadap insulin cukup tinggi disertai faktor lingkungan yang cukup berpengaruh. Beberapa diantaranya ditandai dengan *body mass index* (BMI) yang rendah, penumpukan jaringan lemak pada tubuh bagian atas, persentase total lemak tubuh, dan tingkat resistensi insulin yang tinggi (Saeedi *et al.*, 2019).

Sebagian besar gejala awal penderita diabetes (pre-diabetes) terlambat diketahui dikarenakan tingkat gangguan kinerja metabolisme yang ditimbulkan

oleh sekresi insulin pada waktu tersebut tergolong cukup ringan. Namun gejala lain seperti rasa haus, polidipsia, poliuria, dan penurunan berat badan yang diamati, mencerminkan keadaan metabolisme pada saat kadar gula darah secara signifikan menjadi lebih tinggi (hiperglikemi). Oleh karena itu apabila seseorang menunjukkan salah satu dari gejala tersebut hendaknya mendapatkan perhatian lebih, sehingga kemungkinan diagnosis dan penanganan pertama pre-diabetes dapat dilakukan lebih awal. Selain itu, keterlambatan tanggap pre-diabetes dapat menyebabkan kondisi yang lebih buruk dengan komplikasi akut seperti gangguan kesadaran dan koma, hingga menyebabkan kematian jika tidak mendapatkan terapi yang efektif (Araki *et al.*, 2016).

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kadar glukosa dalam darah meningkat melebihi normal (Apriani *et al.*, 2011). Kadar glukosa darah normal puasa (*fasting blood glucose*) <130 mg/dL dan kadar glukosa darah normal 2 jam sebelum makan (*postprandial*) <180 mg/dL, digunakan sebagai pedoman perkiraan untuk kadar glukosa darah (Araki *et al.*, 2016). Hiperglikemia terjadi akibat hilangnya peran sel beta pankreas pada metabolisme yang disebabkan adanya kerusakan sel atau penurunan fungsi, sehingga sekresi insulin menjadi terhambat (Maresch *et al.*, 2018).

Dalam studi eksperimental hewan coba, pemberian agen diabetogenik menyebabkan kondisi hiperglikemia sehingga menginduksi adanya stres metabolik pada sel maupun jaringan (Gioacchini *et al.*, 2018). Injeksi streptozotocin (STZ) pada tikus menyebabkan perkembangan sindrom klinis yang ditandai dengan hiperglikemia, diuresis osmotik secara berlebih, dan disertai penurunan berat badan yang mirip dengan diabetes pada manusia (Schaan *et al.*, 2004).

Resistensi insulin didefinisikan sebagai kegagalan organ target untuk merespons tindakan insulin secara normal. Resistensi insulin menyebabkan pembatasan pada sebagian dari output glukosa di hati dan gangguan pengambilan glukosa yang dimediasi insulin di perifer (otot rangka dan adiposa), yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan kebutuhan insulin secara signifikan. Ketika peningkatan kebutuhan insulin tidak diimbangi dengan peningkatan kadar insulin, maka kondisi hiperglikemia akan berkembang. Resistensi insulin juga terjadi pada kondisi lain seperti obesitas sentral, hipertensi, dan dislipidemia, beserta semua faktor risiko yang terkait penyakit kardiovaskular. Keadaan yang menyebabkan kelainan metabolik ini disebut sebagai sindrom metabolik (Pittas *et al.*, 2004).

Resistensi insulin yang terjadi pada otot rangka dengan mengubah distribusi penyimpanan energi *postprandial*, akan menyebabkan dislipidemia aterogenik pada sindrom metabolik. Secara spesifik resistensi insulin pada otot akan mengganggu penyimpanan karbohidrat sebagai glikogen dalam otot, sehingga karbohidrat akan dialihkan ke hati dan menjadi substrat untuk *de novo lipogenesis* (DNL) di hati (Samuel *et al.*, 2010). Kelainan metabolik multifaktorial yang terdiri dari resistensi insulin ini terjadi bersamaan dengan hiperinsulinemia, selanjutnya akan disertai hipertensi esensial dan hiperkolestrolema (Ozder, 2014).

Kadar insulin yang cukup tinggi terkait kejadian diabetes mellitus dapat menstimulasi *de novo lipogenesis* (DNL) dalam hepatosit, sehingga gagal dalam menekan terjadinya lipolisis adiposit yang disebabkan oleh resistensi insulin pada pasien dengan diabetes mellitus. Hal tersebut menyebabkan kenaikan konsentrasi asam lemak bebas pada aliran darah meningkat, sehingga metabolisme *very low density lipoprotein* (VLDL) yang tinggi akan trigliserida diproduksi secara berlebih

(Vrieling *et al.*, 2018). Keadaan resistensi insulin akan menyebabkan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan serta penurunan komponen lipid dalam plasma (dislipidemia) (Shahab, 2010). Beberapa sindrom metabolik yang terkait dengan diabetes adalah kelainan pada produksi dan pembersihan lipoprotein plasma yang menyebabkan dislipidemia diabetik. Gejala umum dari kondisi ini adalah penurunan *high density lipoprotein* (HDL), peningkatan kadar trigliserida, dan lipemia *postprandial* (Susilowati *et al.*, 2019).

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lemak (lipid) yang ditandai dengan adanya peningkatan maupun penurunan dari fraksi lipid pada plasma. Kelainan dalam fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar LDL, TG, dan kadar kolesterol total, serta penurunan kadar HDL. Dislipidemia pada diabetes merupakan faktor utama resiko pada penyakit kardiovaskular dan arterosklerosis yang sering kali menjadi penyakit komplikasi pada DM (Vrieling *et al.*, 2018). Dislipidemia dibagi menjadi 4 golongan berdasarkan tinggi rendahnya kadar lipoprotein dan serum lipid, (1) hiperkolesterolemia yakni kadar LDL dan kolesterol total (TC) tinggi; (2) hiperlipidemia yakni kadar LDL, VLDL, TC dan TG tinggi; (3) hipertrigliseridemia yakni VLDL, TG tinggi dan HDL rendah atau normal; (4) HDL rendah yakni kadar HDL rendah, TC normal, dan TG normal atau tinggi (Gitawati & Widowati, 2015).

Sejumlah penyakit degeneratif seperti diabetes melitus ini pada umumnya disebabkan oleh berbagai faktor yang mempengaruhi, selain faktor genetik tentunya, faktor lain seperti pola makan dan gaya hidup yang kurang sehat mampu menyebabkan terjadinya malnutrisi dalam tubuh sehingga tubuh menjadi lebih resisten terhadap berbagai penyakit metabolik (Ainuzzakki, 2016). Anjuran

ataupun tata cara menjaga pola hidup sehat tentunya telah diajarkan dalam agama Islam, salah satunya dengan menjaga pola makan untuk berlaku secukupnya dan tidak berlebih-lebihan. Sebagaimana firman Allah ﷻ dalam QS: Taha [20]: 81, yaitu:

كُلُوا مِنْ طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَلَا تَطْغَوْا فِيهِ فَيَحِلَّ عَلَيْكُمْ غَضَبِي وَمَنْ يَحِلَّ عَلَيْهِ غَضَبِي فَقَدْ هَوَىٰ ۝٨١

Artinya: “Makanlah dari rezeki yang baik-baik yang telah Kami berikan kepadamu, dan janganlah melampaui batas, yang menyebabkan kemurkaan-Ku menimpamu. Barangsiapa ditimpa kemurkaan-Ku, maka sungguh, binasalah dia.” (QS: Taha [20]: 81).

Berdasarkan kandungan ayat di atas yang dimaksud وَلَا تَطْغَوْا فِيهِ merupakan sesuatu yang melampaui batas yang dibutuhkan oleh tubuh sebagaimana mestinya dan batas rezeki yang telah dihalalkan atasnya. Ayat tersebut juga menjelaskan bahwa Allah ﷻ telah memberikan rezeki yang baik serta batasan nya agar setiap rezeki yang diberikan dapat bernilai manfaat. Menurut Ibnu Katsir (1994), كُلُوا مِنْ طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَلَا تَطْغَوْا فِيهِ فَيَحِلَّ عَلَيْكُمْ غَضَبِي “Makanlah dari rezeki yang baik-baik yang telah Kami berikan kepadamu, dan janganlah melampaui batas, yang menyebabkan kemurkaan-Ku menimpamu” maksudnya makanlah dari rizki yang telah dianugerahkan kepada kalian dan janganlah kalian berlebih-lebihan dalam melakukannya, di mana kalian mengambilnya di luar kebutuhan dan melanggar apa yang telah Aku (Allah ﷻ) perintahkan kepada kalian. فَيَحِلَّ عَلَيْكُمْ غَضَبِي “ Sehingga kemurkaan-Ku menimpamu” yakni, Aku akan marah kepada kalian. وَمَنْ يَحِلَّ عَلَيْهِ “Dan barangsiapa ditimpa oleh kemurkaan-Ku, maka sesungguhnya binasalah ia.” ‘Ali bin Abi Thalhah menceritakan dari Ibnu ‘Abbas RA, yakni, dia telah sengsara.

Menurut Jalaluddin Al-Mahally & Jalaluddin As-Suyuthi (1505), dalam Tafsir Jalalain yang dimaksud كَلُوا مِنْ طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ menurut tafsir yakni nikmat yang telah dilimpahkan kepada kalian (dan janganlah melampaui batas padanya) seumpamanya kalian mengingkari nikmat-nikmat itu (yang menyebabkan kemurkaan-Ku menimpa kalian) bila dibaca يَجَلَّ artinya wajib kemurkaan-Ku menimpa kalian. Dan jika dibaca يَحُلُّ artinya pasti kemurkaan-Ku menimpa kalian (dan barang siapa ditimpa oleh kemurkaan-Ku) lafal يَحِلُّ dapat pula dibaca يَحْلُلُ (maka sungguh binasalah ia) terjerumuslah ia kedalam neraka.

Karena dari pola makan yang berlebih inilah sumber penyakit atau gangguan tubuh lainnya akan mengikuti, baik dari gangguan pencernaan, obesitas, hingga penyakit yang menyerang organ pencernaan, pankreas, dan hati. Prevalensi terjadinya suatu penyakit metabolik khususnya diabetes melitus, pengaruhnya paling besar ditentukan oleh pola makan (Ainuzzakki, 2016). Beberapa analisis epidemiologi menjelaskan bahwa risiko terjadinya komplikasi dan perkembangan komplikasi berkurang dengan kontrol glikemik yang lebih baik. Tujuan dari kontrol glikemik sendiri harus ditentukan secara individual berdasarkan usia pasien, durasi diabetes, status komplikasi, risiko hipoglikemia serta sistem pendukung yang tersedia untuk mengatasi komplikasi atau hipoglikemia individu (Araki *et al.*, 2016).

Dengan adanya penyakit seperti diabetes melitus ini, disamping perubahan pola hidup sehat maka perlu adanya pengobatan yang bersifat jangka panjang dan kompleks, tujuan dari pengobatan yang dilakukan tentunya untuk mengembalikan produksi insulin dalam jumlah yang normal maupun mengatasi permasalahan resistensi insulin yang terjadi di berbagai jaringan. Menurut Araki *et al.* (2016),

tujuan terapi diabetes adalah untuk mencegah timbulnya dan eksaserbasi komplikasi jangka pendek dan jangka panjang, untuk menjaga kualitas hidup (*Quality Of Life*), dan untuk mencapai rentang hidup yang sebanding dengan orang yang sehat. Sebagaimana dijelaskan melalui hadist yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari dan Imam Muslim dari Jabir bin Abdullah RA, Rasulullah SAW, yaitu:

مَا أُنْزِلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أُنْزِلَ لَهُ شِفَاءٌ

Artinya: “Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan untuk penyakit itu obatnya” (HR. Bukhari No. 5678).

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّوَجَلَّ

Artinya: “Setiap penyakit ada obatnya. Maka bila obat itu mengenai penyakit akan sembuh dengan izin Allah Azza wa Jalla” (HR. Muslim No. 5705).

Kedua hadist tersebut menjelaskan bahwa apabila Allah ﷻ atas izin-Nya menurunkan segala macam penyakit tentunya akan disertai dengan obatnya. Kesesuaian antara pemberian obat dengan penyakit terkait, merupakan kunci suatu obat memiliki efek farmakodinamik terhadap suatu kondisi penyakit. Menurut Ibnu Qayyim Al-Jauziyah (751), dalam Shahih Ath-Thibbun Nabawi, berkata: “Sungguh para tabib telah bersepakat bahwa ketika suatu pengobatan memungkinkan dilakukan dengan bahan makanan, karenanya jangan berpindah menggunakan obat-obatan (sintetis). Dan ketika memungkinkan mengkonsumsi obat yang sederhana, karenanya jangan berpindah mengkonsumsi obat yang kompleks. Para tabib mengatakan: ‘Setiap penyakit yang dapat tidak diterima dengan makanan-makanan tertentu sebagai pencegahan, janganlah mencoba menolaknya dengan obat-obatan’.”.

Saat ini pola hidup yang kaya akan diet tinggi lemak dan aktivitas fisik tidak seimbang merupakan faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan

hiperlipidemia (Aboul-Mahasen & Abdulrahman Alshali, 2019). Penggunaan obat herbal sebagai salah satu unsur pengobatan komplementer dan alternatif semakin diminati (Welz *et al.*, 2018). Penggunaan tanaman sebagai obat herbal dianggap lebih baik dikarenakan berasal dari bahan alami serta apabila digunakan secara tepat memiliki efek pengobatan yang mirip dengan obat konvensional lainnya (Shaito *et al.*, 2020). Pemanfaatan tanaman herbal untuk obat dapat digunakan baik dalam bentuk ekstrak maupun senyawa aktif murni (Shaito *et al.*, 2020).

Nigella sativa (habbatussauda atau jintan hitam) merupakan tanaman obat yang digunakan untuk mengobati berbagai penyakit dengan berperan sebagai anti-inflamasi, imunomodulator, antidiabetes dan anti-tumor. Kandungan minyak atsiri pada biji *Nigella sativa* menunjukkan kecenderungan sifat sebagai hipoglikemik dan bronkodilator (Ibrahim *et al.*, 2020). Pengaruh minyak atsiri *Nigella sativa* terhadap konsentrasi glukosa darah secara signifikan mampu menurunkan konsentrasi glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (Naz, 2011). Ekstrak biji *Nigella sativa* diketahui dapat mengurangi kadar glukosa darah dengan meningkatkan intoleransi glukosa serta sensitivitas insulin. Dalam studi *in vivo* *Nigella sativa* menunjukkan efek antidiabetes pada sel sensitif insulin melalui aktivasi jalur insulin dan *AMP-activated protein kinase* (AMPK) bersamaan dengan ekspresi Glut4 pada otot (Aisa *et al.*, 2019).

Pengaruh ekstrak biji *Nigella sativa* pada kadar fraksi kolesterol dalam penelitian tikus diabetes mengalami penurunan yang signifikan pada kadar *low density lipoprotein* (LDL), kadar trigliserida (TG) plasma, dan peningkatan pada kadar *high density lipoprotein* (HDL) (Naz, 2011). Gangguan lipid kronis erat kaitannya dengan perkembangan risiko diabetes. Berdasarkan penelitian biji jintan

hitam diketahui memiliki efek antihiperlipidemia serta mencegah berbagai komplikasi sekunder diabetes (Aisa *et al.*, 2019). Dikarenakan jintan hitam umumnya digunakan untuk pengobatan yang berkaitan dengan penyakit terkait inflamasi. Oleh karena itu dilakukan penelitian dengan berbagai uji farmakologis untuk mengetahui kandungan minyak atsiri pada biji *Nigella sativa* (Burits & Bucar, 2000). Diketahui bahwa *thymoquinone* (TQ) merupakan fraksi senyawa aktif paling kuat yang ada dalam *Nigella sativa* (Ali *et al.*, 2014).

Fenugreek atau katuk (*Trigonella foenum-graecum*) adalah jenis tanaman herba yang termasuk dalam famili Leguminosae. Biji *fenugreek* biasa digunakan di India dan beberapa negara oriental sebagai bumbu olahan makanan karena rasa dan aromanya yang kuat. Bijinya diketahui memiliki khasiat restorasi dan nutrisi serta menstimulasi proses pencernaan (Kaviarasan *et al.*, 2007). Biji *fenugreek* telah banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan diabetes dan hiperkolesterolemia pada pengobatan India dan China (Bhanger *et al.*, 2008). Pada beberapa studi klinis dan eksperimental telah mendokumentasikan efek antidiabetes dan antiaterosklerotik pada biji *fenugreek* (Kaviarasan *et al.*, 2007). Biji *fenugreek* mengandung protein kaya lisin dan L-triptofan, serat mucilaginous dan unsur kimia langka lainnya seperti saponin, kumarin, *fenugreekine*, asam nikotinat, sapogenin, asam fitat, scopoletin dan *trigonelline*, yang diduga memiliki pengaruh yang cukup kuat sebagai agen terapeutik yang dapat menghambat penyerapan kolesterol dan menurunkan kadar gula darah (Bhanger *et al.*, 2008). Diosgenin dan *trigonelline* yang ada dalam biji dan daun tanaman legum ini berkontribusi pada sifat anti-diabetes dan hipokolesterolemik yang dikaitkan dengan tanaman tersebut (Mehrafarin *et al.*, 2010). Ekstrak etanol biji *fenugreek* yang telah diperiksa

aktivitas antioksidannya, ternyata mengandung komponen polifenol yang cukup tinggi. Hasil yang diperoleh dari metode ekstrak dengan menggunakan pelarut etanol ini memberikan beberapa faktor penting yang bertanggung jawab atas potensi antioksidan dari biji *fenugreek* (Bhanger *et al.*, 2008).

Berdasarkan penelitian pendahuluan, pemberian ekstrak etanol 70% biji *Nigella sativa* secara per oral dengan dosis 200 mg/kgBB dilakukan pada tikus (*Mus musculus*) jantan selama 21 hari secara berturut-turut yang diinduksi streptozotocin, menunjukkan bahwa ekstrak *Nigella sativa* memberikan pengaruh signifikan terhadap penurunan kadar glukosa darah, aldosa reduktase, dan AGEs serum, serta meningkatkan kadar insulin pada hewan coba diabetes jika dibandingkan dengan kontrol diabetes (Alkhalaf *et al.*, 2020). *Thymoquinone* sebagai senyawa aktif dalam *Nigella sativa* telah dibuktikan mampu untuk mengurangi kadar gula darah dan lipid pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin, dan pada tikus hiperkolesterolemia. Penelitian lain mengkonfirmasi bahwa aktivitas antidiabetik pada *Nigella sativa* dan efisiensinya mampu mengendalikan dislipidemia. Oleh karena itu, aktivitas antioksidan *Nigella sativa* diduga ikut serta memperbaiki dislipidemia yang terkait dengan penyakit diabetes melalui penurunan tingkat resistensi insulin (Kaatabi *et al.*, 2012).

Penelitian lainnya terkait ekstrak etanol 80% biji *Trigonella foenum-graecum* dengan dosis 100 mg/kgBB yang diberikan secara per oral pada tikus (*Mus musculus*) jantan selama 28 hari secara berturut-turut yang telah diinduksi streptozotocin, diketahui kadar gula darah pada serum, kadar insulin, tingkat resistensi insulin, kadar total kolesterol, kadar LDL, dan VLDL dengan pemberian *fenugreek* secara signifikan lebih rendah daripada kelompok kontrol. Sedangkan

pada kadar HDL, pemberian *fenugreek* secara signifikan berpengaruh lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (Hosseini *et al.*, 2020).

Ternyata alam merupakan sumber yang sangat penting untuk menemukan obat baru yang berbasis herbal, kemajuan dalam penelitian ilmiah menunjukkan peran obat herbal dalam pencegahan dan pengobatan berbagai macam penyakit. Kelebihan obat herbal diantaranya tidak hanya memiliki nilai ekonomis, tetapi juga mengandung ribuan komponen senyawa bioaktif yang banyak dikenal akan efek terapeutiknya. Disamping hal tersebut obat berbahan dasar herbal lebih dipandang sebagai produk makanan atau suplemen, sehingga pada pengawasan dan regulasi pemakaian tidak sama seperti obat konvensional umumnya, serta penggunaan obat herbal dipandang sebagai bahan alami oleh pasien. Oleh karenanya dianggap lebih aman untuk penggunaan dalam jangka waktu yang lebih panjang serta sedikit menimbulkan efek samping. Namun upaya penelitian lebih lanjut dan terbarukan diperlukan untuk memvalidasi efisiensi dan keamanan pada penggunaan tunggal ataupun kombinasi dari suatu produk herbal (Shaito *et al.*, 2020).

Oleh karena itu, berdasarkan pemaparan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* terhadap kadar LDL, HDL, dan TG pada serum darah mencit (*Mus musculus*). Sebagai agen diabetik pada mencit yang mengalami hiperglikemia akibat adanya induksi streptozotocin.

1. 2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah pemberian tunggal dan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* berpengaruh terhadap kadar *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), dan *triglyceride* (TG) pada serum darah *Mus musculus* yang diinduksi streptozotocin.

1. 3 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian tunggal dan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* berpengaruh terhadap kadar *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), dan *triglyceride* (TG) pada serum darah *Mus musculus* yang diinduksi streptozotocin.

1. 4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah pemberian tunggal dan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* berpengaruh terhadap kadar *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), dan *triglyceride* (TG) pada serum darah *Mus musculus* yang diinduksi streptozotocin.

1. 5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat sebagai salah satu dasar penelitian selanjutnya dan informasi pemberian tunggal dan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* mampu dijadikan alternatif

pengobatan dalam mengatasi permasalahan terkait penyakit diabetes beserta komplikasinya.

1. 6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Hewan coba yang digunakan adalah *Mus musculus* dengan jenis kelamin jantan dan berat badan rata-rata 30-40 gram.
2. Hewan coba dalam kondisi hiperglikemia dengan kadar gula darah puasa ≥ 200 mg/dL.
3. Pengamatan yang dilakukan pada profil lipid diantaranya adalah LDL, HDL, dan TG pada serum darah jantung.
4. Ekstrak yang digunakan berasal dari ekstrak etanol 70% biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum*.
5. Perlakuan yang diberikan bersifat kuantitatif dengan pemberian terapi tunggal dan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* secara per oral selama 35 hari.
6. Induksi streptozotocin dilakukan dengan kombinasi dosis rendah 45 mg/kgBB 3 kali selama 3 hari berturut dan dosis tinggi 60 mg/kgBB 2 kali dengan 1 hari berselang secara injeksi intraperitoneal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Diabetes Melitus

2. 1. 1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang paling umum ditandai dengan keadaan hiperglikemia akibat dari adanya gangguan kinerja insulin, sekresi insulin, maupun keduanya (Mellitus, 2005). Kelainan metabolisme pada diabetes melitus yang mengakibatkan peningkatan glukosa darah dapat terjadi akibat gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein (Hosseini *et al.*, 2020). Penentuan diagnosis pada diabetes melitus dapat menggunakan kadar glukosa dalam plasma dan darah (Lebovitz, 2001). Kadar gula darah pada orang normal yaitu berkisar 60-120 mg/dL, pada penderita diabetes dapat mencapai lebih dari 200 mg/dL saat keadaan normal dan lebih dari 126 mg/dL pada kondisi puasa (Mulyaningsih, 2019).

Kelainan metabolik heterogen utama yang ditemukan pada diabetes adalah hiperglikemia kronis (Petersmann *et al.*, 2019). Hiperglikemia pada diabetes dapat terjadi karena defisiensi insulin yang disebabkan karena rusaknya sel beta maupun resistensi insulin yang terjadi pada hati dan otot (Apriani *et al.*, 2011). Pada kategorisasi apapun hiperglikemia (disglikemia) mengacu pada peningkatan kadar glukosa darah secara abnormal (Monje *et al.*, 2017). Kondisi tersebut diantaranya dapat terjadi seperti pada pra-diabetes, diabetes melitus gestasional (GDM), diabetes melitus tipe 1 (DM1), diabetes melitus tipe 2 (DM2), dan *maturity onset diabetes of the young* (MODY) (American Diabetes Association, 2017). Hiperglikemia kronis pada diabetes sering dikaitkan dengan prevalensi penyakit

secara jangka panjang (*long-term*), disfungsi dan kegagalan organ, terutama pada mata, ginjal saraf, jantung dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2014). Komplikasi diabetes melitus yang ditimbulkan karena hiperglikemia kronik akan meningkatkan resiko komplikasi yang semakin berat seiring lamanya seseorang menderita diabetes (Apriani *et al.*, 2011).

Sindrom metabolik yang disebabkan diabetes melitus diantaranya dipengaruhi oleh rendahnya produksi insulin oleh pankreas atau resistensi insulin yang meluas pada berbagai jaringan (Susilowati *et al.*, 2019). Insulin dilepaskan oleh pankreas secara bifasik sebagai bentuk respon terhadap peningkatan konsentrasi glukosa pada aliran darah (Gerich, 2002). Pada disregulasi glukosa yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia dapat disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relatif, hipoglikemia, hiperinsulinemia sebagai efek samping akibat tumor sel pada pulau pankreas atau kurangnya antagonis insulin (American Diabetes Association, 2014).

2. 1. 2 Klasifikasi Diabetes Melitus

2. 1. 2. 1 Diabetes Melitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM)

Diabetes melitus tipe 1 (DM tipe 1) merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh defisiensi insulin yang terjadi akibat kehilangan fungsi sel β -pankreas (Katsarou *et al.*, 2017). Proses kerusakan sel beta yang pada akhirnya dapat menyebabkan diabetes melitus tipe 1 dengan kebutuhan tetap insulin untuk bertahan hidup sangat diperlukan untuk mencegah adanya perkembangan ketoasidosis, koma, hingga kematian (World Health Organization, 2019). Tingkat

kerusakan sel beta juga cukup bervariasi dan terjadi dengan cepat pada beberapa individu (terutama bayi dan anak-anak) dan cukup lambat pada orang lain (terutama orang dewasa) (Mellitus, 2006). Angka kejadian DM tipe 1 terbesar terjadi pada usia muda terutama anak-anak di bawah 15 tahun, peningkatan jumlah ini belum dapat dijelaskan dengan perubahan genetik yang melibatkan faktor lingkungan dan atau perilaku (DiMeglio *et al.*, 2018). Pada DM tipe 1 deteksi dapat dilakukan dengan adanya anti-GAD, sel pulau atau antibodi insulin yang mengidentifikasi proses autoimun penanda penyebab kerusakan sel beta (Katsarou *et al.*, 2017).

2. 1. 2. 2 Diabetes Melitus Tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM)

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah jenis diabetes yang paling umum dengan ciri utama diantaranya ditandai dengan gangguan kerja insulin dan sekresi insulin yang muncul saat DM tipe 2 diketahui secara klinis (World Health Organization, 2019). DM tipe 2 merupakan penyakit yang ditandai dengan hiperglikemia sebagai akibat dari insensitivitas suatu sel terhadap kehadiran insulin, pada DM tipe 2 pankreas tetap dapat memproduksi insulin oleh karenanya kadar insulin cenderung normal atau sedikit menurun, sehingga termasuk *non insulin dependent diabetes mellitus* (Fatimah, 2015). Defisiensi insulin terjadi disebabkan adanya disfungsi sel β -pankreas dan resistensi insulin yang relatif terjadi pada organ target (Chatterjee *et al.*, 2017). Jenis kelamin, umur, dan faktor genetik merupakan faktor risiko yang tidak dapat diubah, sedangkan merokok, tingkat pendidikan, pekerjaan, aktivitas fisik, konsumsi alkohol merupakan faktor risiko yang dapat diubah untuk mengurangi tingkat prevalensi dengan penyakit diabetes melitus tipe 2 (Fatimah, 2015).

2. 1. 2. 3 Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

Maturity onset diabetes of the young (MODY), merupakan salah satu jenis diabetes yang ditandai dengan adanya defek sel beta pankreas yang diakibatkan oleh mutasi genetik (Suwandi *et al.*, 2019). MODY mengacu pada sekelompok diabetes monogenik, *non-insulin dependent* yang memiliki tingkat pewarisan cukup tinggi dan merupakan diabetes yang mencakup pada neonatal (Mohan *et al.*, 2018). Pada MODY umumnya diwariskan secara dominan oleh autosom, onset sebelum usia 45 tahun, kondisi ini cukup langka dengan jumlah kasus 1-5% dari total seluruh kasus diabetes (Urakami, 2019). Kesalahan diagnosis pada diabetes monogenik seperti MODY ini sering terjadi dengan DM tipe 1 atau tipe 2, diagnosis genetik secara molekuler yang akurat tentunya akan berdampak signifikan pada perawatan pasien (Mohan *et al.*, 2018).

2. 1. 2. 4 Diabetes Gestasional atau *Gestational Diabetes Mellitus* (GDM)

Gestational diabetes mellitus (GDM) atau gangguan toleransi glukosa yang pertama kali didiagnosis selama masa kehamilan, dapat mempengaruhi antara 4 dan 12% pada resiko kehamilan, tetapi sembuh setelah kehamilan pada ~90% dari presentase kehamilan. Namun, wanita dengan riwayat GDM memiliki peningkatan risiko intoleransi glukosa di masa depan, seperti yang ditunjukkan oleh diabetes pada masa kehamilan atau berulang GDM pada kehamilan berikutnya. Sesuai dengan indeks diagnosis GDM, GDM berulang mencerminkan kondisi DM tipe 2 yang sudah ada sebelumnya dan tidak terdiagnosis hingga masa kehamilan atau kondisi intoleransi glukosa yang semakin kuat yang didukung oleh keadaan fisiologis dan perubahan hormonal semasa kehamilan. Tingkat GDM bervariasi

pada berbagai kasus, beserta faktor risiko untuk terjadinya GDM berulang (Kim *et al.*, 2007).

2. 1. 3 Patogenesis Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit yang disebabkan defisiensi insulin dari berbagai jalur yang mempengaruhi ketersediaan insulin baik secara relatif maupun absolut (Mulyaningsih, 2019). Rusaknya sel beta dan peningkatan stress oksidasi merupakan efek dari reaksi autoimun pada pulau langerhans sehingga berdampak pada produksi insulin (Susilowati *et al.*, 2019). Pada kondisi fisiologis, karbohidrat merupakan sumber utama pendapatan energi dalam tubuh. Karbohidrat utamanya terdiri dari pati atau disakarida seperti sukrosa dan laktosa, melalui pencernaan usus karbohidrat kompleks tersebut direduksi menjadi monosakarida seperti glukosa yang nantinya akan diserap kembali ke dalam enterosit dan hepatosit. Monosakarida sederhana tersebut akan masuk dalam berbagai jalur metabolisme diantaranya metabolisme glikolisis, pentosa-fosfat, heksosamin dan glikogenesis (Lebovitz, 2001).

Hiperglikemia terjadi ketika sekresi insulin tidak memenuhi untuk kebutuhan tetap insulin pada reseptor insulin. Agar toleransi glukosa seseorang tetap normal, sekresi insulin harus meningkat jika sensitivitas insulin menurun. Jika sekresi insulin turun di bawah persentil kelima pada individu yang biasanya toleran glukosa untuk tingkat resistensi insulin tertentu, individu tersebut akan mengembangkan kondisi hiperglikemia. Pada individu dengan sensitivitas insulin normal, diabetes hanya akan terjadi jika terjadi defisiensi insulin yang parah (diabetes tipe 1). Sebaliknya, jika terdapat resistensi insulin, diabetes dapat terjadi

meskipun sekresi insulin terpenuhi, meskipun secara fisiologis tidak mencukupi (diabetes tipe 2) (Lebovitz, 2001).

Insulin bertanggung jawab untuk mengatur metabolisme glukosa, lipid, dan protein. Jaringan utama yang terlibat dalam pengaturan metabolisme perantara oleh insulin adalah otot rangka, hati, dan jaringan adiposa. Pengaruh insulin pada masing-masing dari 3 jaringan ini mengikuti presentasi klinis yang berbeda ketika defisiensi insulin *in vivo* meningkat dari sedang menjadi parah. Pengambilan glukosa otot membutuhkan konsentrasi insulin yang tinggi seperti yang terjadi pada postprandial. Regulasi produksi glukosa hati terjadi pada kisaran puasa hingga menyebabkan kadar insulin plasma yang sedikit lebih tinggi. Penekanan lipolisis pada jaringan adiposa membutuhkan konsentrasi insulin yang sangat rendah. Konsekuensi klinis dari hubungan respon-dosis yang berbeda ini adalah bahwa kelainan paling awal dari insufisiensi insulin adalah hiperglikemia postprandial karena gangguan pengambilan glukosa otot postprandial. Peningkatan insufisiensi insulin kemudian menyebabkan hiperglikemia puasa akibat gangguan supresi produksi glukosa hati. Insufisiensi insulin yang parah menyebabkan lipolisis yang berlebihan, produksi tubuh keton yang berlebihan dari oksidasi beta dari asam lemak bebas oleh hati, dan perkembangan ketoasidosis diabetikum (Lebovitz, 2001).

2. 1. 4 Patofisiologi Diabetes Melitus

Penemuan awal dalam patofisiologi diabetes melitus secara intrinsik terkait dengan poliuria, yang mana secara historis dianggap sebagai karakteristik utama (diagnostik) pada diabetes melitus (Zaccardi *et al.*, 2016). Diketahui terdapat dua

proses patofisiologis yang pada umumnya menyebabkan perkembangan kondisi diabetes mellitus. Yang pertama dan terpenting adalah terjadinya defisiensi sekresi insulin. Yang kedua adalah gangguan kerja insulin (resistensi insulin), biasanya menyebabkan peningkatan kompensasi sekresi insulin (hiperinsulinemia). Resistensi insulin ini dapat terjadi disebabkan dari kelainan genetik atau faktor lingkungan atau kombinasi keduanya (Lebovitz, 2001).

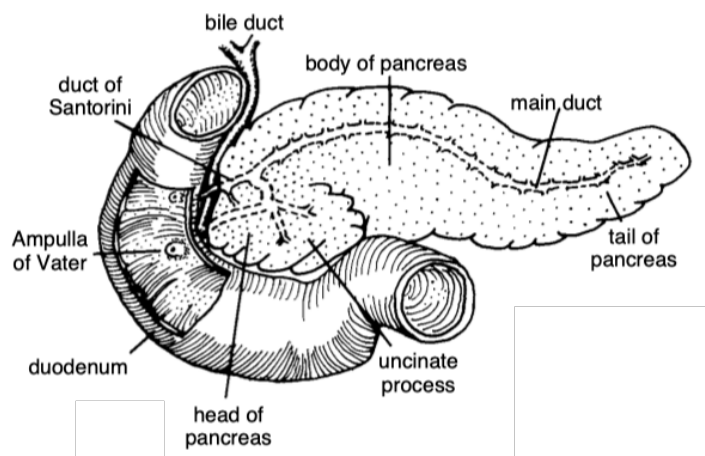
Pada diabetes melitus tipe 1 gangguan autoimun ditandai dengan rusaknya sel β pankreas yang memproduksi insulin. Seperti berbagai penyakit lainnya yang dimediasi oleh abnormalitas imun, DM tipe 1 menunjukkan heterogenitas dalam hal usia, tingkat keparahan respons autoimun dan kemanjuran terapi individu. Pada diabetes melitus tipe 2, subyek yang berisiko (subyek obesitas dan kerabat tingkat pertama) menunjukkan keadaan awal resistensi insulin oleh sel pankreas dengan hipersekresi insulin (hiperinsulinemia). Sehingga 'fungsional' pankreas tersebut pada akhirnya tidak mampu mengatasi kebutuhan sekresi insulin dan menyebabkan perkembangan onset DM tipe 2. Istilah '*maturity-onset diabetes of the young* (MODY)' menggambarkan patofisiologi kelainan gen tunggal yang menyebabkan kondisi seperti diabetes tipe 2 pada kelompok usia yang lebih muda (Zaccardi *et al.*, 2016).

2. 2 Pankreas

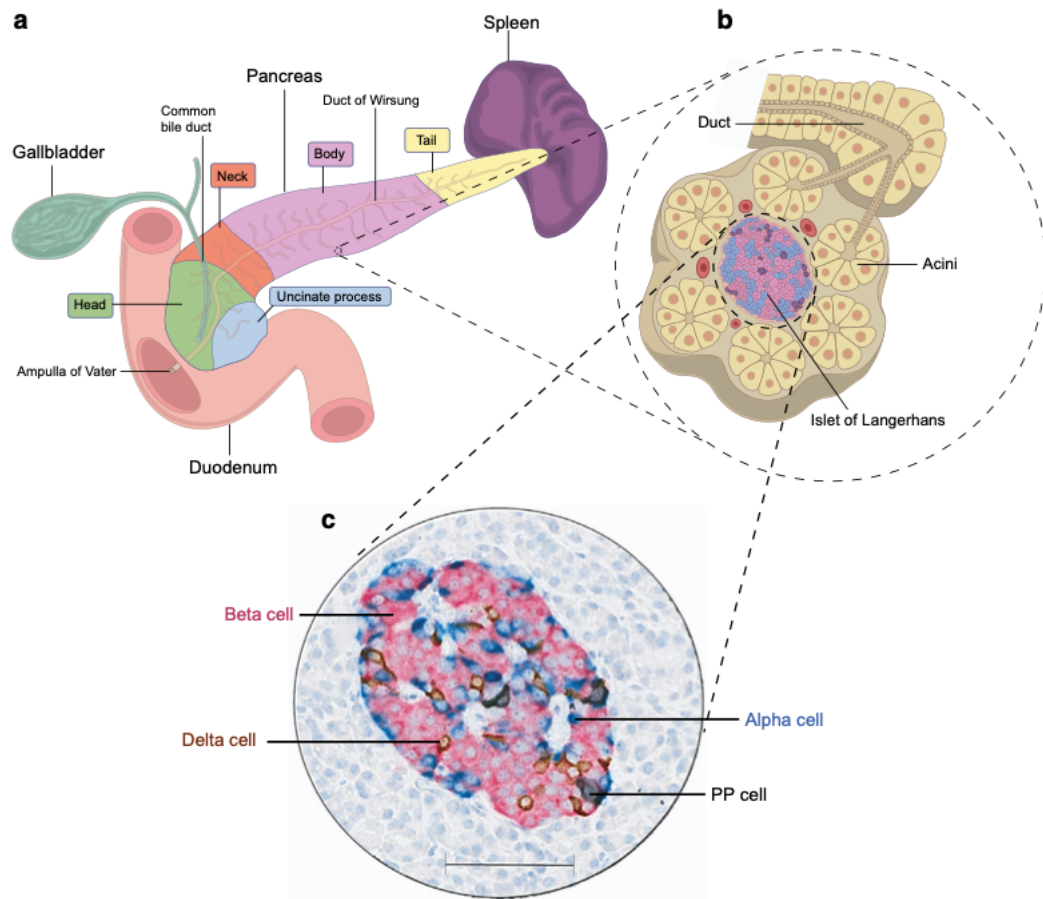
Pankreas adalah organ yang kompleks, beberapa orang menganggap pankreas merupakan organ yang paling cukup sulit dipahami selain otak. Pulau langerhans terdiri dari sel-sel endokrin dengan sejumlah produk sekretori yang mengatur metabolisme. Sekresi sel pulau diatur oleh neural, parakrin, dan input

endokrin dan bertugas sekresi hormon yang mengarahkan efeknya pada organ target, baik dengan bertindak secara lokal pada sel pulau dan eksokrin lain atau pada jaringan yang jauh. Sistem vaskular pulau sangat penting untuk komunikasi antar sel pada sel pankreas endokrin, jaringan pankreas eksokrin, dan organ lain (Ballian & Brunicardi, 2007).

Pada manusia dewasa yang normal dan sehat, pankreas memiliki berat sekitar 100 g, dengan panjang 14 cm hingga 25 cm, volume sekitar $72,4 \pm 25,8 \text{ cm}^3$ serta berbentuk lobular dan memanjang. Terletak miring berada di belakang dinding perut posterior bagian atas, organ parenkimatososa ini dibagi menjadi lima bagian anatomis: kepala, *uncinate process* (terletak di dekat lobus ventral kepala pankreas), leher, badan dan ekor. Pankreas manusia normal dapat tumbuh hingga kira-kira usia 30 tahun, dengan variabilitas yang signifikan pada berat atau volume pankreas orang dewasa (Atkinson *et al*, 2020).



Gambar 2.1 Anatomi pankreas manusia dewasa (Slack, 1995).



Gambar 2.2 Anatomi pankreas manusia (a) Diagram pankreas dan organ disekitarnya, (b) Representasi skematis dari pengorganisasian pankreas endokrin dan eksokrin pada tingkat sel, (c) Pulau pankreas yang menunjukkan empat jenis sel endokrin, skala 100 μm (Atkinson *et al*, 2020).

Diabetes adalah gangguan metabolisme karbohidrat, yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup, atau merespons insulin dengan tepat. Selain itu, sekresi glukagon yang tidak diatur oleh sel alfa pankreas merupakan ciri utama diabetes tipe 1 dan tipe 2. Oleh karena itu, pentingnya pankreas endokrin terletak pada kenyataan bahwa ia mengeluarkan dua hormon utama, glukagon dan insulin, yang memainkan peran sentral dalam pengaturan metabolisme energi (Atkinson *et al*, 2020).

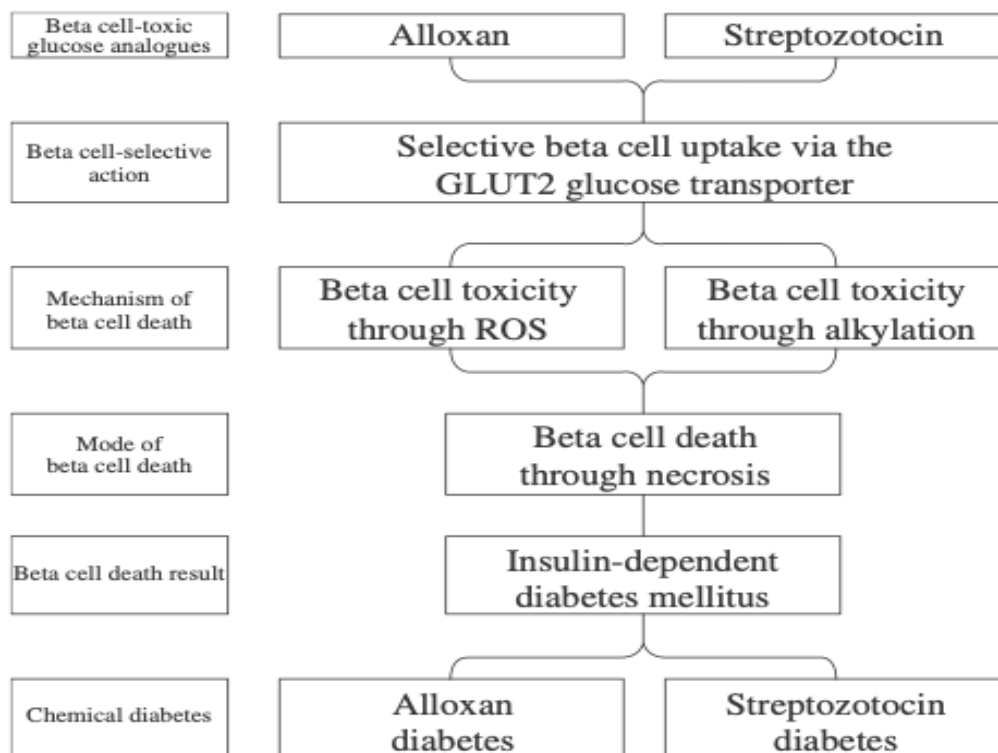
2.3 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin adalah agen antimikroba, agen alkilasi kemoterapi dan agen yang bersifat diabetogenik. Aloksan dan streptozotocin adalah bahan kimia diabetes yang paling umum digunakan dalam berbagai penelitian diabetes. Keduanya merupakan analog glukosa sitotoksik. Meskipun sitotoksitasnya dicapai melalui jalur yang berbeda, mekanisme kinerja keduanya identik terhadap selektifitas sel beta pankreas. Sindrom insulinopenia yang disebut ‘diabetes streptozotocin’ ini disebabkan oleh nekrosis spesifik sel beta pankreas oleh streptozotocin yang telah dipilih menjadi agen diabetik untuk induksi diabetes melitus pada hewan coba (Lenzen, 2008).

Tabel 2.1 Data Senyawa Kimia Streptozotocin

Senyawa Kimia	Streptozotocin
Nama Kimia	2-Deoxy-2- ([(methylnitrosoamino)carbonyl]amino)- D-glucopyranose
Struktur Kimia	Sitotoksik pada bagian methylnitrosoarea (N- methyl-N- nitrosoarea) yang melekat pada molekul glukosa (2-deoxyglucose); bagian turunan glukosamin
Sifat Kimia	Hidrofilik; analog glukosa sitotoksik sel beta; relatif stabil pada pH 7,4 dan 37 °C (setidaknya hingga 1 jam)
Reaksi Kimia	Agen alkilasi DNA; Agen alkilasi protein;
Model Toksisitas	Alkilasi DNA

Sumber: Lenzen, 2008



Gambar 2.3 Representasi skematis dari efek toksik dari analog glukosa aloksan dan streptozotocin dalam sel beta, yang menghasilkan diabetes secara kimiawi (Lenzen, 2008).

STZ adalah donor nitrogen monoksida (NO) yang diketahui menyebabkan kerusakan sel pulau pada pankreas, molekul ini juga berkontribusi terhadap kerusakan DNA yang diinduksi STZ. Partisipasi NO dalam efek sitotoksik STZ telah dikonfirmasi dalam beberapa percobaan. Pada sel β pankreas yang terpapar STZ terjadi perubahan karakteristik terhadap aktivitas NO, yaitu adanya peningkatan aktivitas *guanylyl cyclase* dan peningkatan pembentukan cGMP. Namun, hasil dari beberapa percobaan terkait memberikan bukti bahwa NO bukan satu-satunya molekul yang bertanggung jawab atas efek sitotoksik STZ. STZ ditemukan menghasilkan spesies oksigen reaktif, yang juga berkontribusi pada fragmentasi DNA dan menimbulkan perubahan yang bersifat merusak komponen

dalam sel. Pembentukan anion superoksida dihasilkan dari aksi STZ pada mitokondria dan peningkatan aktivitas *xanthin oxidase*. Hal ini menunjukkan bahwa STZ menghambat siklus Krebs dan secara substansial mengurangi konsumsi oksigen oleh mitokondria. Efek ini sangat membatasi produksi ATP mitokondria dan menyebabkan penipisan nukleotida ini dalam sel B. Pembatasan generasi ATP mitokondria sebagian dimediasi oleh NO. Molekul ini ditemukan untuk mengikat aktivitas enzim penghambat *aconitase* yang mengandung besi (Szkudelski, 2001).

2. 4 *Mus musculus*

Penggunaan hewan coba umumnya ditujukan untuk menifestasi uji klinis terkait suatu penyakit yang ada pada manusia. Hewan coba yang biasa digunakan diantaranya yaitu mencit, tikus dan kelinci. Mencit (*Mus musculus*) sering digunakan sebagai hewan uji laboratorium dikarenakan beberapa alasan, baik dari segi sifatnya yang termasuk ke dalam hewan yang cukup mudah dijinakkan, mudah dipelihara dalam jumlah yang cukup banyak, sifat anatomi dan fisiologinya yang terkarakterisasi dengan baik, serta memiliki keselarasan dalam hal pertumbuhan sesuai dengan kondisi manusia. Hal lainnya adalah mencit cukup mudah dan cepat beradaptasi dengan berbagai perubahan yang terkondisi (Aisyatussoffi & Abdulghani, 2013). Klasifikasi dari mencit (*Mus musculus*) adalah sebagai berikut (Akbar, 2013):

Phylum: Chordata

Sub phylum: Vertebrata

Class: Mammalia

Ordo: Rodentia

Family: Muridae

Genus: Mus

Species: *Mus musculus*

Secara biologis *Mus musculus* memiliki ciri umum berupa rambut berwarna putih dengan bagian perut berwarna lebih pucat dan memiliki ketajaman penglihatan. Hewan ini juga termasuk dalam kelompok hewan pengerat (ordo rodentia), yang merupakan dari famili muridae, dengan genus Mus dan nama spesies *Mus musculus*. Diantara hewan uji lainnya, *Mus musculus* merupakan hewan uji dengan persentase yang paling banyak (60-80%) digunakan untuk tujuan penelitian medis karena dari harga cenderung lebih murah dan mudah untuk berkembang biak (Kusumawati, 2004). Serta merupakan mamalia yang memiliki ciri fisiologi dan biokimia paling menyerupai manusia, terutama dalam aspek metabolisme glukosa dan perantaraan hormon insulin (Aisyatussoffi & Abdulghani, 2013).

Tabel 2. 2 Data Biologi Mencit

Kriteria	Jumlah
Berat Lahir	0,5-1,0 gram
Berat Dewasa	20-40 gram (jantan); 18-35 gram (betina)
Lama Hidup	1-3 tahun
Temperatur Tubuh	36.5 °C
Kebutuhan Air	<i>Ad libitum</i>
Kebutuhan Makan	4-5 gr/hari
Pubertas	28-49 hari
Glukosa	62,8-176 mg/dL
Kolesterol	26,0-82,4 mg/dL

Sumber: Kusumawati, 2004

2. 5 *Nigella sativa*

Nigella sativa atau dikenal sebagai *black caraway*, *black seed*, *coriander seeds* di negara-negara Barat, *habbatussauda'* di negara-negara arab, *kalaounji* dalam bahasa Hindi atau jintan hitam di Indonesia dan Malaysia (Yulianti, 2006). Merupakan tanaman dari keluarga Ranunculaceae Klasifikasi dari jintan hitam (*Nigella sativa*) adalah sebagai berikut (Sitrait *et al.*, 2016)):

Kingdom: Plantae

Division: Megnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Order: Ranunculales

Family: Ranunculaceae

Genus: *Nigella*

Spesies: *Nigella sativa*

Secara morfologi tumbuhan *Nigella sativa* memiliki tinggi 20-90 cm, berbatang tegak, berkayu dan berbentuk bulat. Daunnya memiliki bentuk bulat telur dengan ujung lancip, daunnya dapat majemuk maupun tunggal, serta terdapat bulu halus pada bagian permukaan daunnya dan posisi daun dapat tersebar ataupun berhadapan. Karakteristik dari biji tersebut adalah berbiji dikotil kecil, trigonus, memiliki sudut, berukuran 2-3,5 mmx 1-2 mm, berwarna hitam diluar dan putih di dalam, memiliki bau sedikit aromatic dan rasa pahit (Rashid *et al.*, 2018).

Nigella sativa adalah salah satu tanaman obat yang paling dianggap mujarab untuk meningkatkan kesehatan dan mengobati berbagai macam penyakit selama lebih dari 2000 tahun. Tanaman ini memiliki banyak digunakan oleh orang-orang di negara-negara sekitar Laut Mediterania, Saudi Arab, India dan Persia

(Darakhshan *et al.*, 2015). Telah diketahui *Nigella sativa* selain memiliki nilai manfaat sebagai bumbu dapur ternyata dapat dijadikan obat herbal untuk menyembuhkan berbagai penyakit. Sebagaimana dijelaskan melalui hadist yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari dari Abu Hurairah RA, Rasulullah SAW, yaitu:

رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ فِي الْحَبَّةِ السَّوْدَاءِ شِفَاءٌ مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ قَالَ ابْنُ شِهَابٍ وَالسَّامُ الْمَوْتُ وَالْحَبَّةُ السَّوْدَاءُ الشُّونِيزُ

Artinya: “Rasulullah SAW bersabda: ‘Dalam habbatussauda’ (jintan hitam) terdapat obat dari segala penyakit kecuali as-sam’ Ibnu Syihab berkata: ‘Maksud dari as-sam adalah maut sedangkan habbatussauda’ asy-syuniz’.” (HR. Bukhari No. 5256).

Hadist tersebut menjelaskan bahwa apabila habbatussauda (jintan hitam) dapat menyembuhkan segala jenis penyakit kecuali kematian (maut). Pada lafal شِفَاءٌ yang artinya ‘obat’ dalam hadist ini bermakna jamak (umum), sehingga sebagian kelompok ahli berpendapat biji jintan hitam mampu digunakan untuk penyembuhan berbagai macam penyakit. Efek penyembuhannya juga bergantung pada dosis pemberian, jenis penyakit dan tingkat keparahannya. Menurut Darakhshan *et al.* (2015), melalui studi klinis dan hewan uji dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan bahwa ekstrak *Nigella sativa* dan minyaknya memiliki spektrum sifat obat yang luas diantaranya termasuk anti-oksidan, anti-inflamasi, imunodulator, anti-kanker, analgesik, anti-histaminik, antimikroba, antidiabetik, pelindung lambung, nefroprotektif, pelindung paru, pelindung jantung, hepatoprotektif, dan pelindung saraf. Tanaman ini juga memiliki efek melindungi sistem reproduksi dan dapat digunakan sebagai perawatan kulit. Terdapat berbagai macam kandungan yang terdeteksi dalam biji jintan hitam (*Nigella sativa*), beberapa diantaranya adalah thymoquinone (30%-48%), thymohydroquinone, dithymoquinone, p-cymene (7%-15%), carvacrol (6%-12%), 4-terpineol (2%-7%),

t-anethol (1%-4%), sesquiterpene longifolene (1%-8%), α pinene, thymol, dan banyak lagi. Biji tersebut mengandung dua tipe alkaloid yang berbeda, yaitu alkaloid isoquinoline seperti nigellicimine dan nigellicimine –Noksida, dan pyrazol alkaloid atau cincin indazole yang berhubungan dengan alkaloid yang meliputi nigelldine dan nigellicine.

Thymoquinone adalah senyawa utama yang konsentrasinya paling banyak ditemukan pada isolat bijinya, yang bertanggung jawab atas sebagian besar sifat farmakologis dari *Nigella sativa* (Darakhshan *et al.*, 2015). Antioksidan dan anti-inflamasi pada thymoquinone merupakan dua mekanisme utama yang saling berhubungan untuk menjaga sel hepatosit dari kerusakan (Mollazadeh & Hosseinzadeh, 2014). Thymoquinone sebagai senyawa aktif dalam *Nigella sativa* telah dibuktikan mampu untuk mengurangi tingkat stres oksidatif pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin, dan pada tikus hiperkolesterolemia. Penelitian lain mengkonfirmasi bahwa aktivitas antidiabetik pada *Nigella sativa* dan efisiensinya dalam mengendalikan dislipidemia, menunjukkan hubungannya pada fraksi senyawa aktifnya. Oleh karena itu, pemberian ekstrak etanol biji *Nigella sativa* memungkinkan ikut serta memperbaiki dislipidemia yang terkait dengan penyakit diabetes melalui penurunan tingkat resistensi insulin (Kaatabi *et al.*, 2012).

Pengaruh ekstrak biji *Nigella sativa* pada kadar fraksi kolesterol dalam penelitian tikus diabetes mengalami penurunan yang signifikan pada kadar *low density lipoprotein* (LDL) serum, dan peningkatan pada kadar *high density lipoprotein* (HDL) serum yang diamati. Sedangkan, pengaruh ekstrak biji *Nigella sativa* pada kadar trigliserida (TG) plasma mengalami sedikit penurunan yang

disertai peningkatan kolesterol HDL (Naz, 2011). Gangguan lipid kronis erat kaitannya dengan perkembangan onset diabetes. Berdasarkan penelitian biji jintan hitam diketahui memiliki efek antihiperlipidemia serta mencegah berbagai komplikasi sekunder diabetes (Aisa *et al.*, 2019).

2. 6 *Trigonella foenum-graecum*

Trigonella foenum-graecum (klabet) merupakan terna tahunan, tumbuh tegak, tinggi 30-60 cm. Daun berbentuk bulat telur terbalik sampai bentuk baji. Bunga tunggal atau sepasang, keluar di ketiak daun, mahkota berwarna kuning terang. Buah polong gundul, memanjang atau berbentuk lanset. Buah berisi 10 sampai 20 biji (Soedibyo, 1998). Berikut ini adalah klasifikasi klabet (Savitri, 2008):

Kingdom: plantae

Divisi: magnoliophyta

Kelas: magnoliopsida

Ordo: fabales

Famili: fabaceae

Genus: *Trigonella*

Spesies: *Trigonella foenum-graecum*

Biji klabet (fenugreek) mengandung beberapa minyak esensial. Dalam minyak esensial terdapat 40 komponen yang berbeda, yaitu n-alkanes, sesquiterpen, alkanols, dan laktone. Komponen aroma yang dominan pada biji klabet adalah heiterpenoid a-laktone, setolone (3-hydroxy4,5-dimethyl-2 (5H)-furanone), dengan konsentrasi lebih dari 25 ppm (Savitri, 2008). Biji klabet digunakan sebagai bahan

obat anti diabetik karena biji klabet mengandung berbagai senyawa kimia yaitu lendir, protein, saponin, alkaloid, flavonoid dan steroid (Widowati, 1989). Biji *fenugreek* merupakan sumber yang kaya akan serat serta memiliki berbagai manfaat pada pasien dengan kondisi diabetes melitus. Penelitian telah menunjukkan bahwa biji *fenugreek* membantu menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes (Gaddam *et al.*, 2015).

Biji fenugreek mengandung 45-60% karbohidrat, terutama mucilaginous serat (galactomannans); 20-30% protein tinggi lisin dan triptofan; 5-10% minyak tetap (lipid); piridina-jenis alkaloid, terutama trigonelline (0,2-0,36%), kolin (0,5%), gentianine dan carpaine; yang flavonoid apigenin, luteolin, orientin, quercetin, vitexin dan isovitexin; asam amino bebas, seperti 4 -hydroxyisoleucine (0,09%); arginin, histidin dan lisin, kalsium dan besi; saponin (0,6-1,7%); menghasilkan steroid glikosida sapogenins pada hidrolisis (diosgenin, yamogenin, tigogenin, neotigogenin); kolesterol dan sitosterol; vitamin A, B, C dan nikotinat asam senyawa coumarin dan 0,015% volatile oils (nalkanes dan sesquiterpenes) (El-Soud, 2007). Golongan flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan senyawa $C_6 - C_3 - C_6$. Artinya, kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C_6 (cincin benzene substitusi) disambungkan oleh rantai alifatik. Flavonoid mencakup banyak pigmen yang paling umum dan terdapat pada seluruh dunia tumbuhan mulai dari fungus sampai angiospermae. Efek flavonoid terhadap macam-macam organisme sangat banyak macamnya, oleh karena itu dapat dipakai dalam pengobatan tradisional. Flavonoid bekerja sebagai inhibitor kuat pernapasan, flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik radikal hidroksi dan superoksida dan

dengan demikian melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak (Robinson, 1995).

Biji *fenugreek* mengandung protein kaya lisin dan L-triptofan, serat mucilaginous dan unsur kimia langka lainnya seperti saponin, kumarin, fenugreekine, asam nikotinat, sapogenin, asam fitat, scopoletin dan trigonelline, yang diduga kuat memiliki pengaruh sebagai agen terapeutik dengan menghambat penyerapan kolesterol dan menurunkan kadar gula darah (Bhanger *et al.*, 2008). Peran *fenugreek* sebagai antidiabetes, yakni dengan mengurangi kadar glukosa darah puasa dan meningkatkan toleransi glukosa pada pasien dengan diabetes melitus. Hal tersebut menjadikan *fenugreek* saat ini tersedia sebagai nutraceutical dengan klaim untuk mengurangi hiperglikemia (Gaddam *et al.*, 2015). Diosgenin dan trigonelline yang ada dalam biji dan daun tanaman legum ini berkontribusi pada sifat anti-diabetes dan hipokolesterolemik yang dikaitkan dengan tanaman tersebut (Mehrafarin *et al.*, 2010).

2. 7 Ekstraksi

Cara ekstraksi biasanya digunakan pada pemisahan, pemurnian dan analisa suatu zat. Ekstraksi adalah suatu proses dimana zat terlarut terbagi dalam dua pelarut yang tidak bercampur. Banyak pelarut organik tidak bercampur dengan air. Jika pelarut organik ini ditambahkan ke dalam air akan terbentuk dua lapisan. Apakah lapisan organik ada di atas lapisan air atau sebaliknya bergantung pada kerapatannya. Misalnya suatu larutan dalam air mengandung zat terlarut yang lebih baik melarut dalam pelarut organik. Jika dalam air tersebut dikocok dengan pelarut organik kemudian didiamkan, maka akan diperoleh dua lapisan, dimana sebagian

besar dari zat terlarut akan berpindah ke lapisan organik. Dalam hal ini zat terlarut “terekstrak”. Jika ekstraksi ini dilakukan dalam corong pisah, maka lapisan bawah dapat dikeluarkan. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi harus merupakan pelarut yang baik zat terlarut yang akan diekstraksi (Sudjadi, 1986).

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan komponen yang mengalami perpindahan massa dari suatu padatan ke cairan atau dari cairan ke cairan lain yang bertindak sebagai pelarut. Faktor-faktor proses ekstraksi (Wardhani *et al.*, 2020).

a. Konsentrasi

Semakin besar konsentrasi dari pereaksi, maka semakin banyak ion-ion H^+ yang bereaksi sehingga semakin banyak Mg yang terbentuk. Dengan demikian, reaksi semakin cepat berlangsung. Sebaliknya, jika konsentrasi berkurang, maka ion-ion H^+ akan sedikit dan laju reaksi juga akan berkurang. Peningkatan persen magnesium terekstrak semakin tinggi karena penambahan asam dapat meningkatkan laju kecepatan reaksi dan laju difusi H^+ .

b. Suhu

Pada Suhu tinggi, jumlah partikel yang bereaksi lebih banyak dan bergerak lebih cepat dibandingkan pada suhu rendah. Hal ini disebabkan karena pada temperatur tinggi energi kinetik partikel akan lebih besar. Hasil dari percobaan pengaruh suhu terhadap persen magnesium dan kalsium terekstrak yaitu persen terekstraknya meningkat dengan naiknya suhu.

c. Waktu Ekstraksi

Lamanya waktu ekstraksi mempengaruhi volume ekstrak yang diperoleh. Semakin lama waktu ekstraksi semakin lama juga waktu kontak antara pelarut dan bahan baku. Sehingga semakin banyak zat terlarut yang terkandung.

d. Pengadukan

Dengan adanya pengadukan, dapat meningkatkan kecepatan perpindahan massa dari permukaan partikel ke dalam larutan dan mencegah pengendapan. Kecepatan pengadukan dilakukan untuk mengetahui kestabilan kalsium dan magnesium yang terekstrak.

Ada beberapa proses ekstraksi yaitu maserasi, sokletasi, perkolasi, digestasi, dekokta, infusa, dan fraksinasi (Dewi *et al.*, 2021). Maserasi merupakan metode ekstraksi dengan pengadukan pada suhu kamar sehingga rendemen yang dihasilkan sedikit karena tidak semua metabolit sekunder tertarik secara sempurna oleh pelarut (Saadah *et al.*, 2017).

2. 8 Lemak

Lemak merupakan salah satu kelompok senyawa organik yang dibutuhkan oleh manusia sebagai sumber energi. Sumber energi tersebut berguna untuk proses metabolisme dalam tubuh. Asupan lemak didapatkan dari makanan dan juga dibentuk oleh tubuh melalui organ hati, kemudian disimpan pada sel adiposit dan jaringan adiposa sebagai cadangan energi. Fungsi lemak dalam tubuh sebagai penyusun struktur membran sel, sebagai barier dalam mengatur aliran material sel dan menjaga suhu tubuh (Nugroho, 2009).

Lemak termasuk molekul besar, tersusun atas sejumlah molekul kecil (gliserol dan asam lemak) yang terbentuk melalui reaksi dehidrasi. Pembagian asam lemak ada dua yaitu asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh. Asam lemak jenuh membentuk lemak jenuh yang biasa ditemukan pada lemak hewan. Contoh lemak jenuh yaitu mentega dan kepala susu. Lemak tak jenuh berasal dari lemak

tumbuhan dan ikan contoh minyak zaitun dan minyak hati ikan kod. Makanan yang mengandung lemak jenuh maupun lemak trans menjadi salah satu faktor penyebab dislipidemia dengan mempengaruhi kadar kolesterol dalam tubuh (Campbell, 2008).

2. 8. 1 Kolesterol

Kolesterol merupakan golongan steroid lipid yang terdapat pada sel hewan dan manusia. Kolesterol di dalam tubuh manusia terdapat pada empedu, jaringan syaraf, darah dan kelenjar adrenal bagian luar (adrenal cortex) (Poedjiadi, 2012). Sintesis kolesterol diaktivasi oleh beberapa enzim diantaranya: thiolase (asetoasetilKoA sintetase), HMG KoA sintetase, HMG KoA reduktase, mevalonate kinase, cis-prenil transferase, squalene sintetase, squalene epoksidase, oksidoskualen lanosterol siklase, isomerase, dan skualen reduktase (Guyton, 2008).

Kolesterol adalah sterol utama pada tubuh manusia yang terdapat di seluruh sel dan sebagian cairan tubuh. Pada umumnya, kolesterol dalam tubuh berbentuk bebas tidak teresterifikasi termasuk pada komponen struktural membran sel. Kolesterol yang teresterifikasi disimpan di sel normal dan digunakan ketika diperlukan. Kolesterol bersumber dari makanan juga diproduksi oleh tubuh melalui sintesis de novo asetat. Jalur sintesis kolesterol dimulai dari konversi 3hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA (HMG-CoA) menjadi mevalonat yang dikatalisis oleh enzim HMG-CoA reduktase. Sintesis tersebut sebagian terjadi di hati. Dalam hal ini, hati berperan dalam menjaga keseimbangan jumlah kolesterol dalam tubuh. Apabila kadar kolesterol dalam tubuh meningkat maka kolesterol diekskresi oleh hati menjadi empedu atau dikonversi menjadi asam empedu (Marshall, 2014).

2. 8. 2 Triglicerida

Triglicerida terbentuk dari esterifikasi satu molekul gliserol dan tiga molekul asam lemak. Ujung terminal dari asam karboksilat asam lemak berkondensasi dengan terminal hidroksil gliserol (Naish, 2015). Peran utama triglicerida yaitu sebagai sumber energi dan beberapa triglicerida membentuk membran. Pada saat sel membutuhkan energi maka enzim hormone-sensitive lipase akan menghidrolisis triglicerida yang terdapat pada sel adiposit (Lichtenstein, 2006). Degradasi triglicerida melalui pelepasan tiga asam lemak dengan satu gliserol. Triglicerida akan mentransfer asam lemak dari jaringan adiposa menuju sel-sel perifer untuk proses katabolisme. Asam lemak tersebut diangkut oleh darah menuju jaringan oksidatif (seperti otot) untuk proses β -oksidasi dan produksi ATP (Naish, 2015).

2. 8. 3 Lipoprotein

Lipoprotein merupakan lipid yang kompleks yakni gabungan antara lipid dan protein. Lipoprotein tersusun atas triglicerida, kolesterol atau fosfolipid (Poedjiadi, 2012). Bagian inti dari lipoprotein bersifat hidrofobik yang mengandung triglicerida dan cholesteryl ester (CE). Bagian permukaan lipoprotein bersifat hidrofilik yang mengandung fosfolipid, kolesterol bebas dan apolipoprotein (Gaw, 2013). Berdasarkan urutan gradien densitas, lipoprotein dapat dibedakan dari densitas rendah hingga densitas tinggi yaitu kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan HDL (tabel 2.1). Setiap lipoprotein memiliki apolipoprotein yang berbeda. Kilomikron mengandung apoB-48, VLDL dan LDL (apoB-100) sedangkan HDL

(apoA). Meskipun beberapa apolipoprotein dapat ditukar antar kelas lipoprotein (Meisenberg, 2012).

2. 8. 3. 1 Kilomikron

Kilomikron adalah lipoprotein yang terbentuk di usus dan berukuran paling besar sedikit padat. Partikel kilomikron terbesar berdiameter lebih dari 1000 nm, sedangkan yang paling kecil berdiameter 75 sampai 200 nm (Marshall, 2014). Kilomikron tersusun atas TAG, apoB-48, apoA-I, apoA-II, sejumlah kecil kolesterol dan cholesteryl ester (CE). ApoC-II dan apoE yang diperoleh dari HDL. Fungsi kilomikron adalah mengangkut hasil pencernaan lemak makanan menuju jaringan perifer (Naish, 2015).

Kilomikron yang mencapai sirkulasi darah akan berinteraksi dengan Lipoprotein Lipase (LPL) yang berada di permukaan endotel kapiler, otot dan jaringan lemak. Interaksi tersebut mengakibatkan trigliserida dilepaskan dari kilomikron. Trigliserida kemudian diangkut oleh HDL menuju hati (Rader, 2005). Kilomikron remnant diambil oleh hati setelah berikatan dengan reseptor spesifik remnant pada permukaan sel. Reseptor tersebut meliputi: apolipoprotein E dan apolipoprotein, yang memediasi pengambilan lipoprotein remnant (Rastogi, 2010).

2. 8. 3. 2 VLDL

VLDL merupakan sumber utama Triacylglycerol (TAG) yang disintesis di hati untuk otot dan jaringan adiposa. Komponen lain pada lipoprotein VLDL adalah 50% TAG, apoB-100 sebagai komponen esensial, apoC-II dan apoE (Naish, 2015). Proses lipidasi apoB dalam menyusun VLDL diperantarai oleh microsomal

triglyceride transfer protein (MTP). Sedangkan, cholesteryl ester (CE), apoC serta apoE diperoleh dari HDL melalui aktivasi enzim CETP dan menukarkannya dengan trigliserida. Kelebihan trigliserida pada VLDL akan dihidrolisis oleh hepatic triglyceride lipase (HTGL) sehingga dapat mengurangi ukuran VLDL menjadi lebih kecil dan padat (LDL) (Baynes, 2014).

VLDL yang dilepaskan ke dalam sirkulasi kemudian diambil oleh jaringan yang memproduksi lipoprotein lipase (LPL). VLDL tersebut diproses oleh lipoprotein lipase LPL dan menghasilkan asam lemak bebas, gliserol dan VLDL remnant atau disebut *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL). Asam lemak bebas akan digunakan sebagai sumber energi atau disimpan di dalam sel sebagai lemak (Boothe, 2012).

2. 8. 3. 3 IDL

IDL merupakan partikel remnant berasal dari VLDL. Beberapa partikel IDL diambil dari hepatosit ketika melepaskan TAG, diantaranya yaitu: TAG, apoB100 dan apoE (Naish, 2015). Partikel IDL diproduksi selama konversi VLDL membentuk LDL. Inti dari IDL mengandung cholesteryl ester (CE) dan trigliserida (Marshall, 2014). Partikel IDL terdiri atas triasilgliserol dan kolesterol ester. IDL berperan membawa asam lemak bebas sebelum dilepaskan pada membran target. IDL dihilangkan dari plasma oleh hati melalui receptor-mediated endocytosis (RME). Selain itu, IDL terdegradasi menjadi LDL. Sebagian dari IDL diekskresi oleh RME di dalam sel hati. Ketika IDL mengandung triasilgliserol dalam jumlah banyak maka IDL dirubah menjadi LDL (Stillwell, 2016).

2. 8. 3. 4 LDL

LDL dihasilkan dari VLDL remnant yang berada di sirkulasi darah. LDL mengandung lebih banyak kolesterol, sedikit trigliserida dan satu apolipoprotein (apoB-100) (Baynes, 2014). LDL memiliki densitas 1,019 sampai 1,063 g/mL dan berdiameter 20 hingga 30 nm. Inti dari partikel LDL bersifat hidrofobik yang terdiri dari kolesterol ester sebanyak 35% hingga 40% dan sedikit trigliserida 8% hingga 12%. Lapisan permukaan LDL bersifat polar terdiri atas fosfolipid 20-25%, apolipoprotein B (apoB-100) 20-24% dan kolesterol bebas 5-10%. ApoB memiliki fungsi mempertahankan integritas struktural dari LDL. Fungsi lainnya sebagai reseptor interaksi antara sel reseptor apoB dengan apoE (Pusparini, 2006). Komponen LDL berdasarkan Harris (2010) bahwa satu partikel LDL membawa sekitar 600 molekul kolesterol bebas, 1600 kolesterol ester, 700 fosfolipid dan 185 trigliserida. Fungsi utama LDL adalah sebagai transportasi kolesterol menuju jaringan perifer untuk membentuk membran sel dan sintesis hormon steroid.

LDL berfungsi membawa kolesterol yang terdapat di hati menuju jaringan perifer, pembuluh darah, jantung, sel otot dan jaringan lain untuk sintesis membran plasma dan hormon steroid. Proses penyediaan kolesterol pada jaringan ekstrahepatik disebut jalur LDL reseptor. Kolesterol LDL dipecah sebagai sumber energi atau disimpan di jaringan perifer. Reseptor LDL mengeluarkan LDL dari sirkulasi untuk mengatur kadar kolesterol di dalam darah. Proses pengembalian kolesterol ke hati dari jaringan perifer disebut reverse cholesterol transport (Murray, 2006). LDL mengalami proses katabolisme melewati jalur reseptor dan non reseptor. Jalur katabolisme reseptor bisa ditekan dengan produksi kolesterol endogen. Apabila katabolisme LDL oleh hepar dan jaringan perifer berkurang,

maka kadar kolesterol plasma menjadi naik. Peningkatan kadar kolesterol sebagian disalurkan ke makrofag sehingga membentuk sel busa (foam cells) dan menimbulkan aterosklerosis (Rader, 2005).

2. 8. 3. 5 HDL

High Density Lipoprotein (HDL) mengandung 50% protein dan 50% lipid. HDL merupakan lipoprotein terkecil (90-120Å) dari lipoprotein lainnya dengan kepadatan (1.063-1.21 g/ml) (Simons, 1980). Komposisi protein HDL adalah 75% apoA-1, selain itu terdapat apoA-II, apoA-IV, apoA-V, apoJ, apoE, apoM, Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase (LCAT), enzim Cholesteryl ester Transferase Protein (CETP) dan enzim antioksidan paroxonase (PON-1). Sedangkan, komposisi lipid dari HDL meliputi: cholesteryl ester (CE), kolesterol, trigliserida dan fosfolipid. Peran kolesterol dengan fosfolipid adalah membentuk lipid monolayer pada permukaan HDL. Trigliserida dan CE mengisi bagian inti dari lipid hidrofobik (Heidelbaugh, 2015).

Proses metabolisme HDL berbeda dengan LDL. HDL membutuhkan proses pematangan terlebih dahulu. ApoA-1 diekspresikan dan disekresi oleh hati (70%) dan usus halus (30%). Lipid yang tidak mengandung apoA-I mengandung very small HDL atau pre- β migrating HDL. vsHDL berikatan dengan ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) di dalam hati, usus atau makrofag kemudian diperoleh fosfolipid untuk meningkatkan kadar lipid sehingga ukuran partikel HDL menjadi lebih besar (small HDL). Enzim LCAT mengkatalisis gugus acyl dari lechitin menuju fosfolipid dan menghasilkan cholesteryl ester (CE), kemudian CE berpindah ke inti HDL untuk pembentukan medium HDL. HDL-M yang matang

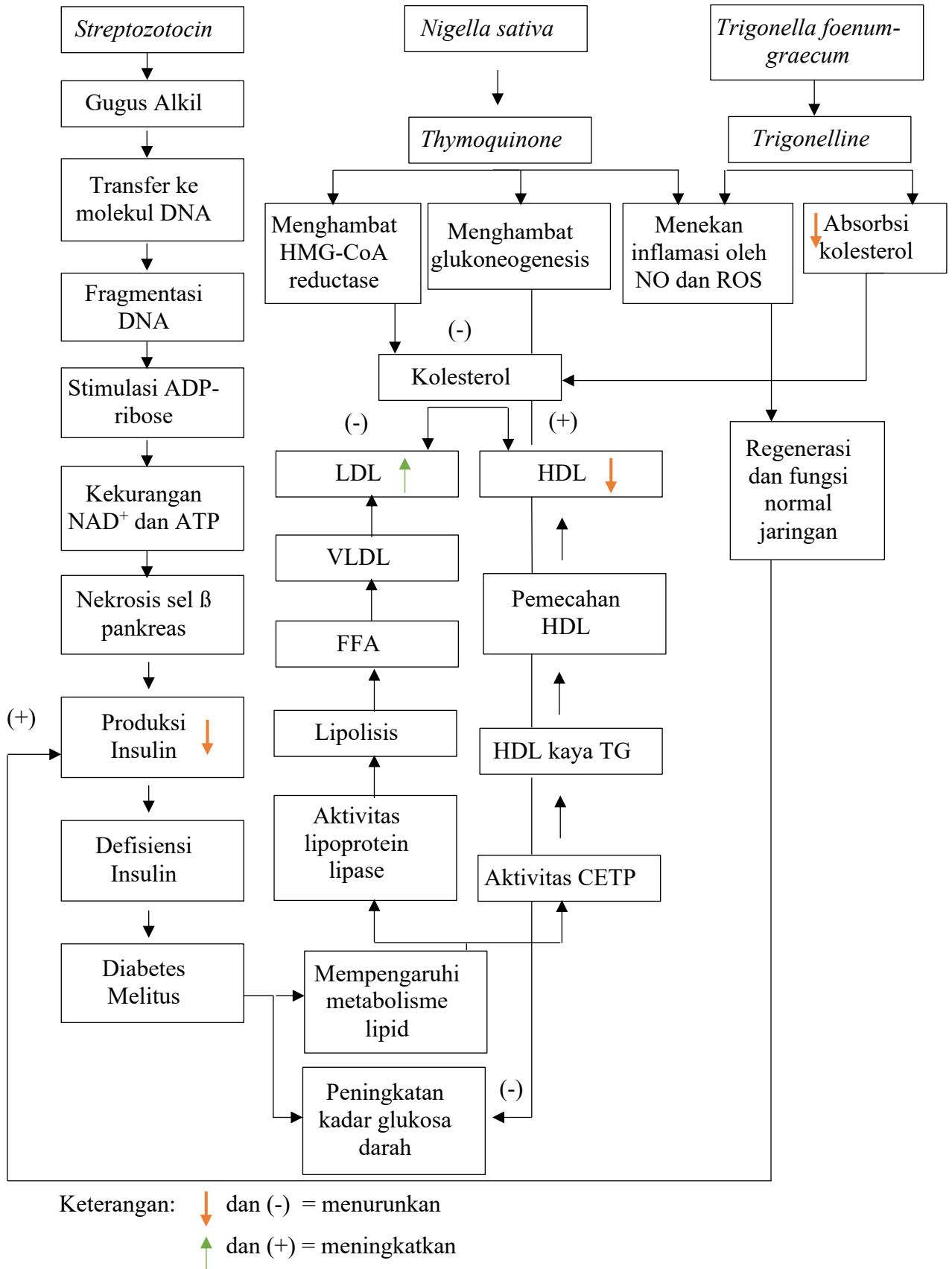
akan berikatan dengan reseptor ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1) dan scavenger reseptor BI (SR-BI), yang berperan memediasi penyerapan kolesterol secara selektif dari HDL. Akibatnya ukuran HDL semakin besar menjadi large HDL dan very large HDL (Heidelbaugh, 2015).

Lingkar Reverse cholesterol transport (RCT) ditutup seiring dengan pemindahan CE ke hati melalui dua mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama, l-HDL dan vl-HDL secara selektif dipindah ke hati melalui reseptor SRBI sehingga kolesterol kembali ke hati secara lengkap. Mekanisme kedua, enzim CETP mentransfer CE dari HDL (lipoprotein densitas tinggi) menuju lipoprotein densitas rendah VLDL dan LDL kemudian menukarkannya dengan trigliserida (Heidelbaugh, 2015). Jumlah trigliserida yang tidak stabil dalam HDL akan didegradasi oleh hepatic lipase sehingga HDL dapat menyerap kembali kolesterol dari sel. Kolesterol yang ditransfer ke hati akan disekresi oleh empedu dan diubah menjadi asam empedu (Fungsi dari HDL adalah memindahkan dan mengambil protein dari lipoprotein lain, mengambil kolesterol dari membran sel, mengubah kolesterol menjadi cholesteryl ester (CE) dengan bantuan enzim LCAT, dan memindahkan CE ke lipoprotein lain untuk diangkut menuju ke hati (Marks, 2000). HDL disebut kolesterol baik dikarenakan perannya yang membawa kolesterol berlebih pada jaringan. HDL membawa kolesterol tersebut menuju hati yang kemudian diedarkan kembali atau dikeluarkan dari tubuh. Peran HDL ini mencegah terjadinya penumpukan kolesterol pada jaringan terutama di pembuluh darah (Adam, 2009).Murray, 2006).

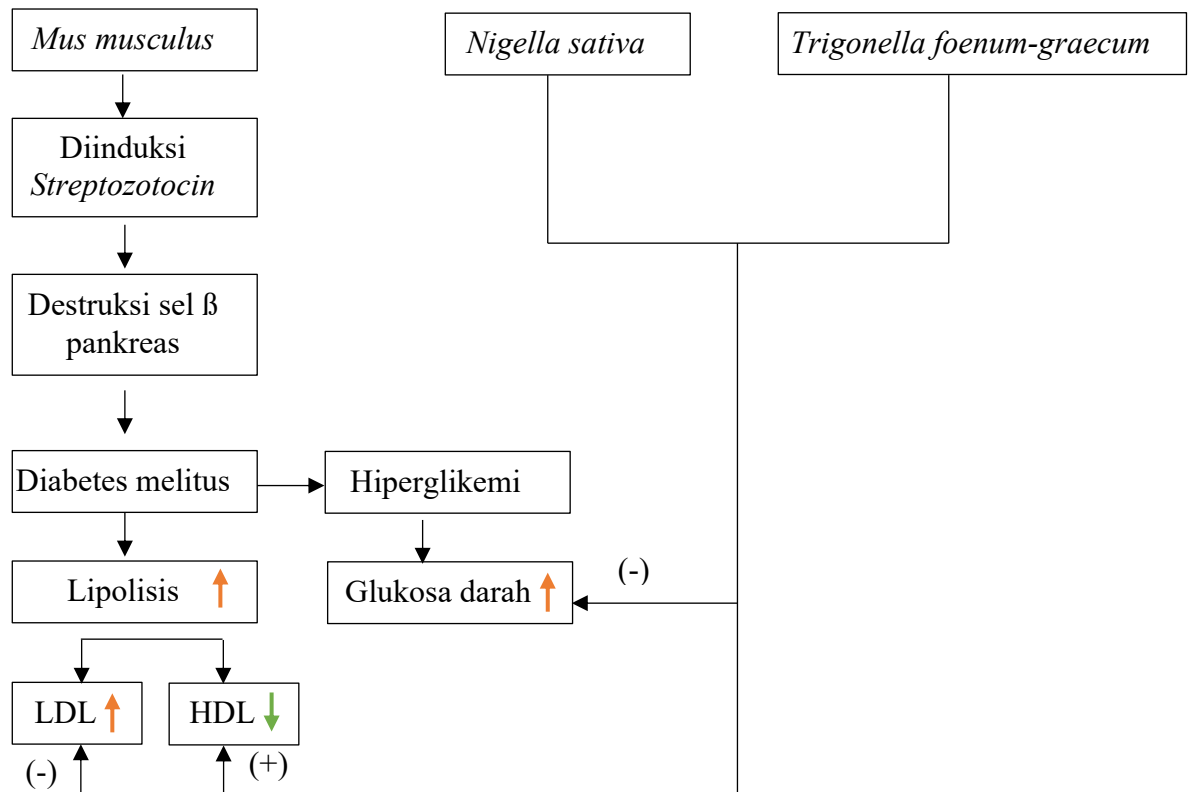
2. 9 Metformin

Metformin merupakan derivat-dimetil dari kelompok biguanida yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati, serta menurunkan kolesterol-LDL dan trigliserida. 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. 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. 10 Kerangka Teori

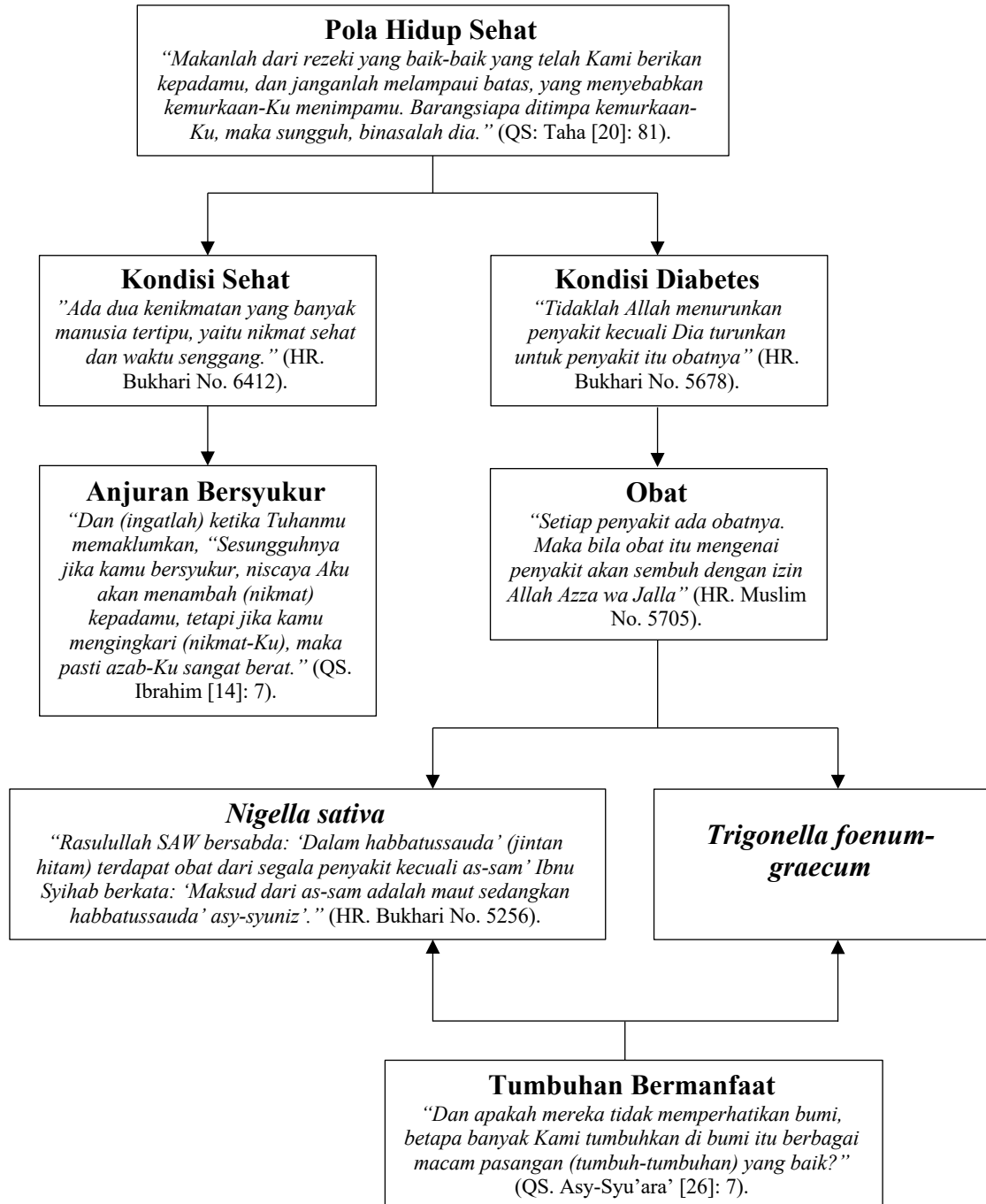


2. 11 Kerangka Konsep



Keterangan: ↓ dan (-) = menurunkan
↑ dan (+) = meningkatkan

2. 12 Kerangka Integrasi



BAB III METODE PENELITIAN

3. 1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 5 ulangan. Perlakuan ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* terhadap profil lipid diantaranya kadar *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), dan trigliserida (TG) pada serum darah *Mus musculus* yang telah diinduksi streptozotocin (STZ).

3. 2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni sampai Agustus 2021 di Kandang Hewan Coba dan Laboratorium Fisiologi Hewan Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.

3. 3 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini meliputi:

1. Variabel Bebas

Dosis 200 mg/kgBB ekstrak etanol biji *Nigella sativa* 100%, dosis 100 mg/kgBB ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* 100%, kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dosis 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* dosis 50 mg/kgBB, dosis 0 mg/kgBB, dan dosis metformin.

2. Variabel Terikat

Kadar *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), dan trigliserida (TG) pada profil lipid serum darah *Mus musculus* yang telah diinduksi streptozotocin (STZ).

3. Variabel Kontrol

- a. Hewan coba: *Mus musculus* jenis kelamin jantan dengan berat badan 30-40 gram.
- b. Cara pemeliharaan: hewan coba diaklimatisasi selama 14 hari di Kandang Hewan Coba Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang hingga mencapai berat badan 30-40 gram. Selama aklimatisasi hewan coba diberi pakan BR-1 dan air minum.
- c. Perlakuan: teknik pemberian dosis 200 mg/kgBB ekstrak etanol biji *Nigella sativa*, dosis 100 mg/kgBB ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum*, kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dosis 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* dosis 50 mg/kgBB, dosis 0 mg/kgBB dan dosis metformin masing-masing selama 35 hari secara peroral.
- d. Induksi streptozotocin: teknik pemberian streptozotocin dilakukan dengan *multiple dose* kombinasi dosis rendah 45 mg/kgBB 3 kali selama 3 hari berturut dan dosis tinggi 60 mg/kgBB 2 kali dengan 1 hari berselang secara injeksi intraperitoneal.

3. 4 Populasi dan Sampel

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Mus musculus* dengan jenis kelamin jantan dan berat badan 30-40 gram. Sampel diambil secara acak dan dikelompokkan dalam enam kelompok, yaitu:

1. Kelompok Kontrol Negatif (K-), *Mus musculus* tanpa induksi.
2. Kelompok Kontrol Positif (P0), *Mus musculus* yang diinduksi streptozotocin.
3. Kelompok Perlakuan 1 (P1), *Mus musculus* dengan pemberian ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dengan dosis 200 mg/kgBB yang diinduksi streptozotocin.
4. Kelompok Perlakuan 2 (P2), *Mus musculus* dengan pemberian ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* dosis 100 mg/kgBB yang diinduksi streptozotocin.
5. Kelompok Perlakuan 3 (P3), *Mus musculus* dengan pemberian kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dosis 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* dosis 50 mg/kgBB yang diinduksi streptozotocin.
6. Kelompok Perlakuan 4 (P4) *Mus musculus* dengan pemberian obat standar berupa metformin dosis 65 mg/kgBB yang diinduksi streptozotocin.

Estimasi besarnya sampel yang digunakan pada penelitian ini ditentukan dengan rumus Ferderer, sebagai berikut (Sibarani *et al.*, 2020):

$$(t-1)(r-1) > 15$$

$$(5-1)(r-1) > 15$$

$$4r-4 > 15$$

$$4r > 20$$

$$r > 5$$

Keterangan:

r = replikasi (ulangan)

t = treatment (perlakuan)

Sehingga jumlah sampel keseluruhan dalam penelitian ini menggunakan 30 ekor hewan coba.

3. 5 Alat dan Bahan

3. 5. 1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah kandang hewan coba, tempat pakan, botol minum, sekam, timbangan analitik, *oral gavage needle*, *syringe* 1 ml, gelas ukur, gelas beaker, tabung erlenmeyer, tabung eppendorf, spatula, tube, tisu, kertas lakmus, pipet tetes, mikropipet, *rotary vacuum evaporator*, alat bedah, alat tulis, kertas A4, *red vacutainer*, *Easy Touch GCU 3in1*, *Glucose Easy Touch Test Strip*, *safety tool*, *vortex*, spektrofotometer, *centrifuge*, kamera dan laptop.

3. 5. 2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah hewan coba *Mus musculus*, pakan BR-1, pakan BR-2, air mineral, streptozotocin (STZ), buffer sitrat 1M, HCl 1M, ekstrak etanol biji *Nigella sativa*, Minyak biji *Trigonella foenum-graecum*, etanol 70%, larutan fisiologis NaCl 0,9%, metformin, HDL *Precipitant DiaSys Diagnostic Systems GmbH*, LDL *Precipitant DiaSys Diagnostic Systems GmbH*, dan TG *Precipitant DiaSys Diagnostic Systems GmbH*.

3. 6 Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dalam empat tahap berdasarkan kerangka prosedur penelitian di bawah ini.

3. 6. 1 Tahap Persiapan

3. 6. 1. 1 Persiapan Hewan Coba

Mus musculus yang digunakan diaklimatisasi di Kandang Hewan Coba Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang selama 14 hari. Pakan dan minum diberikan secara *ad libitum* dengan jenis pakan yang digunakan adalah BR-1. Perawatan untuk kandang hewan coba dilakukan dengan cara dibersihkan setiap 2 hari sekali. Jenis kandang yang digunakan merupakan wadah plastik berukuran 30 cm x 15 cm x 10 cm dengan jaring-jaring besi yang dibingkai kayu sebagai penutupnya. *Mus musculus* kemudian dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dengan masing-masing 5 ulangan. Sebelum dan sesudah aklimatisasi berat badan *Mus musculus* ditimbang dan ditandai. *Mus musculus* yang digunakan hanya jenis kelamin jantan dengan berat badan 30-40 gram.

3. 6. 1. 2 Persiapan Bahan Uji dan Ekstraksi

Bahan uji yang digunakan adalah biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum*, ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi dengan pelarut etanol. Sampel biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* masing-masing ditimbang sebanyak 500 gram. Biji yang telah dikeringkan sebelumnya disebut simplisia, simplisia kemudian diblender hingga mencapai tingkat kehalusan yang

dapat diayak dengan ukuran 90 mesh. Hasil yang didapat merupakan serbuk halus *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum*.

Pada proses ekstraksi serbuk halus direndam dalam 1,5 L pelarut etanol 70 % selama 24 jam kemudian disaring. Proses penyaringan dilakukan berulang kali menggunakan corong *bunchner* sampai didapatkan hasil filtrat yang bening. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* selama 1 jam dengan suhu luar 60 °C dan suhu dalam 40 °C untuk mendapatkan ekstrak. Hasil ekstrak ditimbang untuk mengetahui berat konstan dari masing-masing ekstrak, sehingga dapat diyakini bahwa pelarut yang digunakan telah menguap. Hasil akhir sediaan didapatkan dalam bentuk cair dengan berat 90 ml pada ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan 100 ml pada ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum*.

3. 6. 1. 3 Penentuan dan Pembuatan Bahan Induksi

Bahan induksi yang digunakan adalah streptozotocin (STZ) dengan *multiple dose* kombinasi dosis rendah 45 mg/kgBB dan dosis tinggi 60 mg/kgBB. Pembuatan larutan STZ dosis 45 mg/kgBB dilakukan dengan menimbang 3 gr sediaan STZ yang dilarutkan dalam 1 ml buffer sitrat pH 4,5. Sedangkan, larutan STZ dosis 60 mg/kgBB diperlukan 4 gr sediaan STZ yang dilarutkan dalam 1 ml buffer sitrat pH 4,5. Masing-masing sediaan larutan kemudian divortex hingga homogen dan disimpan pada wadah yang berisi *ice gel* saat akan diinduksikan. Jumlah sediaan setiap harinya disesuaikan dengan kebutuhan induksi dan pembuatannya diharuskan dalam keadaan *fresh* atau segar.

3. 6. 1. 4 Penentuan dan Pembuatan Buffer Pelarut

Buffer sitrat pH 4,5 merupakan jenis buffer pelarut yang akan digunakan bersamaan dengan bahan induksi. Sediaan larutan buffer sitrat 1M didapatkan dengan melarutkan larutan stok dengan HCl 1M sehingga dihasilkan larutan buffer sitrat dengan pH 4,5. Pembuatan sediaan larutan buffer kemudian dicukupkan hingga volumenya mencapai 300 ml.

3. 6. 1. 5 Penentuan dan Pembuatan Dosis Herbal

Kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* berperan sebagai agen terapi untuk pengobatan dalam penelitian ini yang diberikan secara peroral. Beberapa dosis yang digunakan diantaranya ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dengan dosis 200 mg/kgBB (dosis tunggal), ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* dengan dosis 100 mg/kgBB (dosis tunggal), dan ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dengan dosis 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* dengan dosis 50 mg/kgBB (dosis kombinasi).

Pada dosis tunggal ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dengan dosis 200 mg/kgBB diperlukan 308 mg larutan stok ekstrak etanol biji *Nigella sativa* yang dilarutkan dalam 18 ml NaCMC 0,1%. Selanjutnya pada dosis tunggal ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* dengan dosis 100 mg/kgBB diperlukan 154 mg larutan stok ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* yang dilarutkan dalam 18 ml NaCMC 0,1%. Sedangkan pada dosis kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dengan dosis 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* dengan dosis 50 mg/kgBB diperlukan 77 ml larutan stok ekstrak etanol biji *Nigella sativa*

yang dilarutkan dalam 9 ml NaCMC 0,1% dan 39 ml larutan stok ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* yang dilarutkan dalam 9 ml NaCMC 0,1%.

3. 6. 1. 6 Penentuan dan Pembuatan Dosis Obat Standar

Metformin merupakan salah satu jenis obat standar yang digunakan pada pasien dengan riwayat diabetes. Dosis untuk manusia pada pengobatan diabetes menggunakan metformin dengan berat badan 70 kg yakni sebesar 500 mg. Jika nilai dosis manusia yakni 500 mg/70 kgBB manusia dikonversikan ke dosis *Mus musculus* dengan berat 20 gr maka nilai yang diperoleh sebesar 65 mg/kgBB *Mus musculus*. Sehingga dosis pemberian metformin yang diperoleh untuk *Mus musculus* adalah 65 mg/kgBB.

3. 6. 2 Tahap Pelaksanaan

3. 6. 2. 1 Perlakuan Hewan Coba

Hewan coba yang telah selesai masa aklimatisasi selanjutnya dilakukan perlakuan hewan coba sesuai kelompok perlakuan masing-masing. Selama tahap pelaksanaan perlakuan hewan coba pada kelompok kontrol negatif (K-) diberikan pakan dan minum secara *ad libitum* dengan jenis pakan yang digunakan adalah BR-1. Sedangkan pada kelompok perlakuan lainnya yakni kelompok perlakuan positif (P0), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3) dan perlakuan 4 (P4) diberikan pakan dan minum secara *ad libitum* dengan jenis pakan yang digunakan adalah BR-2. Perawatan untuk kandang hewan coba dilakukan dengan cara dibersihkan setiap 2 hari sekali.

3. 6. 2. 2 Induksi Streptozotocin

Pada tahap induksi hanya kelompok perlakuan positif (P0), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), perlakuan 3 (P3) dan perlakuan 4 (P4) yang mendapatkan pemberian streptozotocin (STZ). Induksi STZ dilakukan dengan *multiple dose* kombinasi dosis rendah 45 mg/kgBB dan dosis tinggi 60 mg/kgBB. Pada dosis rendah yaitu 45 mg/kgBB induksi dilakukan 3 kali selama 3 hari berturut secara intraperitoneal (IP). Sedangkan pada dosis tinggi yaitu 60 mg/kgBB induksi dilakukan 2 kali dengan 1 hari berselang secara IP. Total waktu untuk tahap induksi STZ adalah 21 hari dengan pembagian 6 hari adalah lama waktu induksi STZ dan 15 hari pasca induksi.

Hewan coba akan dipuasakan terlebih dahulu selama 8-12 jam pra induksi untuk kemudian dilakukan pengukuran berat badan (BB) dan kadar gula darah (KGD) puasanya. Induksi STZ diawali dengan *multiple dose* dosis rendah yaitu 45 mg/kgBB dan dilanjutkan dengan dosis tinggi yaitu 60 mg/kgBB. Lamanya waktu induksi dihitung dari hari pertama induksi STZ dilakukan.

3. 6. 2. 3 Pemberian Obat

Pemberian obat diantaranya yakni obat herbal dan obat standar. Pada obat herbal terdapat ekstrak *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* dengan pemberian tunggal dan kombinasi masing-masing dosisnya. Sedangkan pada obat standar digunakan metformin. Pemberian obat dilakukan secara per oral selama 28 hari dengan volume pemberian 0,3-0,5 ml, menyesuaikan berat badan mencit.

3. 6. 3 Tahap Pengambilan Data

3. 6. 3. 1 Pengukuran Kadar Gula Darah

Pengukuran kadar gula darah mencit dilakukan dengan puasa selama 8-12 jam sebelum dilakukan pengukuran. Pengukuran ini dilakukan pra-aklimatisasi, pasca aklimatisasi, pra-induksi, setiap minggu induksi, pasca induksi, pra-pemberian obat, setiap minggu pemberian obat dan pasca pemberian obat. Pengukuran dilakukan menggunakan *Easy Touch GCU 3in1* dengan strip untuk pengukuran kadar gula darah.

3. 6. 3. 2 Pengukuran Kadar LDL-C Serum

Pengukuran kadar LDL pada serum menggunakan metode CHOD-PAP pada sistem photometric. Sampel serum diambil sebanyak 10 µl dan ditambahkan reagent LDL Presipitant 100 µl dengan perbandingan (1:10). Sampel dihomogenkan lalu diinkubasi selama 15 menit pada suhu ruang. Sampel disentrifus dengan kecepatan 10000 rpm selama 2 menit. Supernatan diambil 2 µl dan dimasukkan pada well. Cholesterol standard (50 mg/dL) diambil 2 µl dan dimasukkan pada well yang berbeda. Selanjutnya masing-masing sampel dan standard ditambahkan Cholesterol MR Monoreagent (blanko) sebanyak 200 µl lalu dihomogenkan. Sampel diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit. Masing-masing sampel, standard dan blanko dibaca nilai absorbansi (A) pada panjang gelombang 492 nm menggunakan EZ Read 400 Microplate Reader. Konsentrasi LDL dihitung dari selisih total kolesterol dengan kolesterol pada supernatant.

3. 6. 3. 3 Pengukuran Kadar HDL-C Serum

Pengukuran kadar HDL pada serum menggunakan metode Differential Precipitation Enzymatic Colorimetric Test. Sampel serum diambil sebanyak 20 µl dan ditambahkan reagent HDL cholesterol presipitant 40 µl dengan perbandingan (1:2). Sampel dihomogenkan lalu didiamkan selama 10 menit pada suhu ruang. Sampel disentrifus dengan kecepatan 10000 rpm selama 2 menit. Supernatan diambil 10 µl dan dimasukkan pada well. HDL cholesterol standard (50 mg/dL) diambil 10 µl dan dimasukkan pada well yang berbeda. Selanjutnya masingmasing sampel dan standard ditambahkan Cholesterol MR Monoreagent (blanko) sebanyak 200 µl lalu dihomogenkan. Sampel diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit. Masing-masing sampel, standard dan blanko dibaca nilai absorbansi (A) pada panjang gelombang 492 nm menggunakan EZ Read 400 Microplate Reader.

3. 6. 3. 4 Pengukuran Kadar TG-C Serum

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/peroxidase) yang di gunakan menggunakan reagent dengan merk BioSystems. Masingmasing blanko di campur dan dimasukkan ke tabung reaksi pada suhu ruang (1625 o C) lalu di inkubasi selama 10 menit. Proses pengukuran pada Blood Analyzer 500 nm dengan larutan blanko sebagai titik 0 nya .

3. 6. 4 Tahap Analisis Data

Data yang diperoleh berdasarkan pengukuran kadar HDL dan LDL dianalisis secara statistik. Langkah pertama data diuji normalitas menggunakan *One Sample Kolmogorov Smirnov* dilanjutkan uji homogenitas menggunakan *Lavene Statistic*. Apabila data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen dilakukan uji lanjut menggunakan *One Way ANOVA* dengan $P=0.05$. Selanjutnya dilakukan uji duncan dengan $\alpha=5\%$. Apabila data yang diperoleh tidak terdistribusi normal maka ditransformasi dan jika tidak terdistribusi normal dilakukan uji non parametrik menggunakan *Kruskall-Wallis* dilanjutkan dengan *Games-Howell*. Data dinyatakan signifikan apabila $\text{Sig.} < 0.05$.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

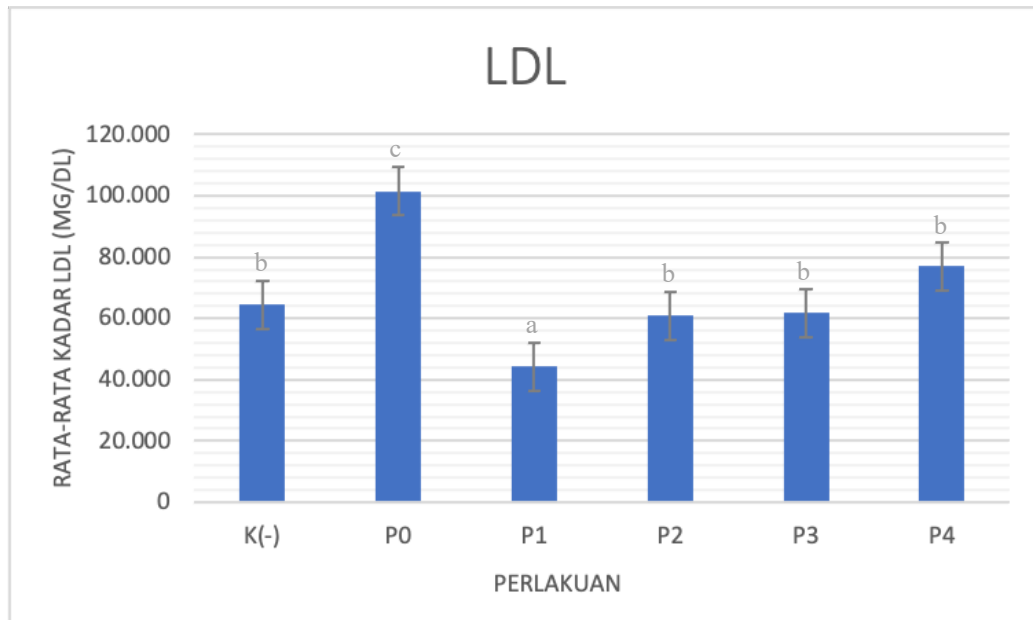
4.1 Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* Terhadap Kadar LDL Serum Darah *Mus musculus* yang Diinduksi Streptozotocin

Kadar LDL menunjukkan perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan berdasarkan hasil uji *in vivo* dalam penelitian. Metode *direct* CHOD-PAP dengan dasar penggunaan sistem fotometrik digunakan untuk pengujian kadar LDL pada serum darah mencit. Data kadar LDL yang diperoleh dalam penelitian selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan SPSS.

Tabel 4.1 Hasil DMRT Rata-Rata Kadar LDL

Perlakuan	N	Rata-Rata $\pm$ SD (mg/dL)
K(-): Kontrol Negatif Normal	5	64.36 $\pm$ 8.98 ^b
P0: Kontrol Positif Induksi Streptozotocin	5	101.460 $\pm$ 9.23 ^c
P1: <i>Nigella sativa</i>	5	44.18 $\pm$ 11.43 ^a
P2: <i>Trigonella foenum-graecum</i>	5	60.84 $\pm$ 8.40 ^b
P3: <i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i>	5	61.74 $\pm$ 4.80 ^b
P4: Metformin	5	76.98 $\pm$ 9.50 ^b

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan (P=nilai signifikansi 1%)



Gambar 4.1 Rata-rata kadar LDL serum darah mencit. Keterangan: K(-): Normal, P0: Diabetes, P1: Diabetes dan ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB, P2: Diabetes dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB, P3: Diabetes dan kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* 50 mg/kgBB, P4: Diabetes dan Metformin 65 mg/kgBB

Hasil uji normalitas dengan metode *One Sample Kolmogorov Smirnov* menunjukkan bahwa data kadar LDL pada serum darah mencit dari masing-masing kelompok perlakuan diketahui terdistribusi normal. Dengan nilai signifikansi normalitas sebesar 0.141 ($P > 0.05$). Pada uji homogenitas digunakan metode *Levene Statistics* menunjukkan bahwa varian data kadar LDL tersebut telah homogen. Dengan nilai signifikansi yang didapatkan sebesar 0.367 ($P > 0.05$). Selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA* dengan syarat bahwa data menunjukkan distribusi yang normal dan variannya homogen. Uji *One Way ANOVA* dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata data dari kelompok yang berbeda. Perbedaan tersebut menunjukkan adanya pengaruh pada masing-masing perlakuan. Taraf signifikansi pada uji ANOVA yang digunakan sebesar 1%. Pada hasil uji *One Way ANOVA* diketahui terdapat perbedaan kadar LDL yang signifikan antarkelompok

perlakuan dengan nilai signifikansi sebesar 0.000 ($P < 0.01$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* sangat berpengaruh dalam menurunkan kadar LDL pada mencit yang diinduksi streptozotocin. Selanjutnya dilakukan analisis lanjutan atau *post hoc tests* menggunakan metode analisis *Duncan* untuk mengetahui perbedaan pengaruh pada masing-masing kelompok perlakuan.

Berdasarkan hasil uji lanjut menggunakan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) dengan nilai signifikansi sebesar 1% diketahui kedua perlakuan berikut berbeda nyata. Hal tersebut menunjukkan ada perbedaan pengaruh pada kelompok perlakuan kontrol negatif normal (K-) dan kelompok perlakuan kontrol positif yang diinduksi streptozotocin (P0) yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar LDL. Perbedaan rata-rata kadar LDL pada perlakuan K- dan perlakuan P0 sebesar 64.36 mg/dL dan sebesar 101.46 mg/dL. Sehingga pemberian agen diabetik berupa streptozotocin sangat besar pengaruhnya dalam meningkatkan kadar LDL.

Hasil uji DMRT antara kelompok perlakuan P0 dan P1 (Diabetes dan ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB) diketahui saling berbeda nyata, maka ada perbedaan pengaruh pada kelompok perlakuan P0 dan P1 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar LDL. Perbedaan rata-rata kadar LDL pada perlakuan P0 dan perlakuan P1 sebesar 101.46 mg/dL dan 44.18 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak *Nigella sativa* sangat besar pengaruhnya dalam menurunkan kadar LDL.

Pada uji DMRT kelompok perlakuan P0 dan P2 (Diabetes dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB) diketahui saling berbeda nyata, maka ada perbedaan pengaruh pada kelompok perlakuan P0 dan P2 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar LDL. Perbedaan rata-rata kadar LDL pada perlakuan P0

dan perlakuan P2 sebesar 101.46 mg/dL dan 60.84 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak *Trigonella foenum-graecum* sangat besar pengaruhnya dalam menurunkan kadar LDL.

Kelompok perlakuan P0 dan P3 (Diabetes dan ekstrak kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* 50 mg/kgBB) dalam DMRT test diketahui saling berbeda nyata. Oleh karenanya, ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P3 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar LDL. Perbedaan rata-rata kadar LDL pada perlakuan P0 dan perlakuan P3 sebesar 101.46 mg/dL dan 61.74 mg/dL. Sehingga pemberian terapi kombinasi ekstrak *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* sangat besar pengaruhnya dalam menurunkan kadar LDL.

Uji DMRT kelompok perlakuan P0 dan P4 (Diabetes dan Metformin 65 mg/kgBB) diketahui saling berbeda nyata, maka terdapat perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P4 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar LDL. Perbedaan rata-rata kadar LDL pada perlakuan P0 dan perlakuan P4 sebesar 101.46 mg/dL dan 76.98 mg/dL. Sehingga pemberian terapi metformin berpengaruh sangat besar dalam menurunkan kadar LDL.

Pada kelompok perlakuan terapi ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB (P1), memiliki perbedaan pengaruh paling besar dibandingkan terapi ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB (P2), terapi kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB (P3), dan terapi metformin 65 mg/kgBB (P4) dalam kelompok perlakuan yang diinduksi streptozotocin. Sehingga pemberian ekstrak *Nigella sativa* paling efektif dan efisien dalam menurunkan kadar LDL.

Kadar LDL pada kelompok perlakuan P1 dan P2 diketahui berbeda nyata berdasarkan hasil uji DMRT dengan nilai signifikansi sebesar 1%. Pemberian tunggal ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* memiliki pengaruh besar dalam menurunkan kadar LDL pada mencit yang mengalami hiperlipidemia. Hal ini juga berlaku pada kelompok perlakuan P1 terhadap perlakuan P3 dan P4, antara P1 dengan P3 maupun P1 dengan P4 memiliki perbedaan yang nyata berdasarkan hasil uji DMRT dan dinyatakan memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar LDL. Sehingga pemberian kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* serta metformin berpengaruh besar dalam menurunkan kadar LDL pada mencit hiperlipidemia. Berdasarkan nilai rata-rata kadar LDL perlakuan P1, P2, P3, dan P4, perlakuan P1 memiliki nilai rata-rata terendah. Dengan demikian penurunan kadar LDL pada perlakuan P1 paling besar diantara perlakuan lainnya.

Kelompok perlakuan P2 dan P3, P2 dan P4, maupun P3 dan P4 tidak diperoleh adanya perbedaan yang nyata, berdasarkan hasil uji DMRT menunjukkan bahwa pemberian tunggal ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* dan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* serta metformin memberikan pengaruh yang sama dalam menurunkan kadar LDL pada mencit hiperlipidemia. Penurunan dari ketiga perlakuan diatas mampu menyamai kadar LDL pada perlakuan mencit yang sehat. Rata-rata kadar LDL perlakuan P2 diketahui merupakan rata-rata terendah dari ketiga perlakuan tersebut, maka pemberian tunggal ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* paling banyak menurunkan kadar LDL dibandingkan perlakuan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* maupun metformin.

Streptozotocin (STZ) merupakan agen sitotoksik yang sangat efektif untuk merusak sel β pankreas. Efektifitas dari STZ tergantung dari cara pemberiannya, injeksi intravena merupakan cara paling cepat efektif untuk merusak sel β pankreas. Menurut Manik *et al.* (2017), streptozotocin merupakan analog glukosa sitotoksik dengan jalur yang berbeda dengan aloksan serta memiliki selektifitas yang berbeda terhadap sel β pankreas. Menurut Xiao *et al.* (2018), pemberian STZ meningkatkan kadar glukosa dan hemoglobin yang terglukosilasi namun menurunkan kadar insulin, hal tersebut yang disebut respon diabetogenik.

Kondisi diabetes melitus (DM) metabolisme karbohidrat, lipid dan protein dalam tubuh juga terganggu akibat efek samping dari adanya gangguan kinerja maupun sekresi insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kondisi tersebut terjadi saat sel β pankreas telah mengalami kerusakan dan tidak mampu memproduksi insulin secara normal. Menurut Nur *et al.* (2018), kekurangan insulin dalam tubuh menyebabkan berbagai metabolisme terganggu salah satunya yakni menurunnya transport glukosa melalui membran sel, hal tersebut mengakibatkan sel kekurangan asupan nutrisi sehingga metabolisme lemak dalam tubuh meningkat.

Dislipidemia dinyatakan sebagai hipertrigliseridemia, hiperkolesterolemia maupun kombinasi keduanya. Pada penderita DM umumnya merupakan hipertrigliseridemia dan penurunan kadar HDL sehingga meningkatkan risiko penyakit terkait koroner pada penderita diabetes. Menurut Ginsberg *et al.* (2010), pasien DM diketahui memungkinkan memiliki partikel LDL yang padat dan berukuran kecil, yang mana terbentuk dari kondisi dengan kadar TG tinggi, kadar LDL tidak terlalu tinggi serta kadar HDL rendah yang disebut *triad diabetic*

dyslipidemia. Menurut Rabbani *et al.* (2011) glikalisasi LDL mudah terbentuk pada pasien DM yang nantinya mengakibatkan molekul LDL mudah untuk teroksidasi dan membentuk plak aterosklerosis.

Menurut beberapa penelitian dislipidemia menjadi faktor utama penyebab aterosklerosis. Penurunan LDL menjadi salah satu kunci untuk menurunkan resistensi terhadap penyakit terkait kardiovaskular maupun penyakit jantung koroner (PJK). Kontrol glikemik dan perubahan gaya hidup oleh pasien diabetes dianggap kurang mampu mengurangi atau mencegah dari resiko terkait komplikasi kardiovaskular, sehingga tetap diperlukan obat-obatan tertentu untuk menekan terjadinya komplikasi maupun perbaikan dari kondisi yang ada. Berbagai macam jenis obat untuk diabetes saat ini telah banyak tersedia, baik dari obat standar maupun alternatif seperti herbal dan lainnya. Pada penelitian ini pemberian tunggal dan kombinasi ekstrak *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* digunakan sebagai alternatif untuk menekan *triad diabetic dyslipidemia* salah satunya dengan menurunkan kadar LDL pada hewan coba model diabetes.

Pemberian tunggal ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dengan dosis 200 mg/kgBB selama 35 hari secara berturut dalam penelitian ini mampu menurunkan kadar LDL mencit diabetes secara signifikan. Kadar LDL pada perlakuan P1 paling rendah dari perlakuan lainnya. Bahkan rata-rata kadar LDL nya juga lebih rendah dibandingkan dengan perlakuan pada mencit normal (K-) dan mencit diabetes (P0). Berdasarkan hasil tersebut perlakuan P1 menunjukkan efektivitas yang paling baik dalam penurunan kadar LDL mencit. *Thymoquinone* merupakan salah satu senyawa yang diduga memiliki efek terapeutik sebagai antidiabetes, senyawa ini diketahui termasuk senyawa aktif yang penting dan banyak ditemukan pada ekstrak biji

Nigella sativa Berdasarkan penelitian Maha *et al.* (2020), kelompok perlakuan diabetes neuropati dengan pemberian ekstrak etanol *Nigella sativa* secara peroral dosis 200 mg/kgBB selama 21 hari secara berturut, memiliki efek sebagai antidiabetes dengan efektivitas dan pengaruh yang signifikan. Efek antidiabetes dari ekstrak *Nigella sativa* yang paling berpengaruh diantaranya kemampuannya untuk mengurangi tingkat stres oksidatif, hiperglikemia, peradangan serta apoptosis sel akibat induksi streptozotocin maupun efek samping dari adanya diabetes. Menurut Ali *et al.* (2011), penelitian terhadap efek antidiabetes yang ada pada ekstrak biji *Nigella sativa* diketahui mengandung *thymoquinone* banyak dilakukan dan terbukti memiliki efek antidiabetes. Hasil pengujian fitokimia kualitatif menunjukkan bahwa ekstrak *Nigella sativa* mengandung saponin, terpenoid, flavonoid dan minyak atsiri. Sedangkan pada pengujian kromatografi lapis tipis (KLT) menunjukkan ekstrak biji *Nigella sativa* mengandung senyawa *thymoquinone*.

Peran *thymoquinone* diduga memiliki pengaruh paling besar dalam penghambatan reaksi propagasi oleh radikal bebas dikarenakan sifatnya sebagai antioksidan yang melindungi dari adanya stres oksidatif sehingga peroksidasi lipid dapat terhenti. Menurut Abu (2012), peran *superoxide radical scavenging activity* pada komponen yang dikandung *Nigella sativa* efektif dalam degradasi *deoxyribose* dan peroksidasi lipid non enzimatis. Menurut Marwan (2005), perannya sebagai *scavenger* maupun donor elektron menyebabkan radikal bebas yang bersifat kurang stabil dapat dihambat dan dapat bertransformasi menjadi senyawa yang lebih stabil. Sehingga dapat mencegah terjadinya reaksi radikal berantai dan perbaikan jaringan dapat terjadi secara kontinu.

Peran tanin sebagai antihiperkolesterolemia dan antihiperlipidemia yakni dengan penghambatan aktivitas yang bersifat karsinogen dan perlindungan saluran pencernaan (usus) terhadap asam lemak tak jenuh dengan pematatan pada lapisan lendir (mukus) saluran pencernaan sehingga proses penyerapan makanan (lemak dan kolesterol) terhambat. Oleh karenanya asupan glukosa dan peningkatan laju glukosa dalam darah terhambat, artinya kadar gula dan kolesterol dalam darah mengalami penurunan (Rochid *et al.*, 2004).

Pemberian tunggal ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* dengan dosis 100 mg/kgBB selama 35 hari secara berturut dalam penelitian ini mampu menurunkan kadar LDL mencit diabetes secara signifikan pada kelompok perlakuan mencit diabetes (P0). Namun, jika dilihat dari rata-rata antara perlakuan P2 dengan K- terdapat selisih kadar LDL dengan rata-rata kadar LDL pada perlakuan P2 lebih rendah. Secara statistik antara kelompok perlakuan P2 tidak terdapat perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok perlakuan K-. Menurut Ali *et al.* (2020), hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar glukosa pada serum darah, insulin, resistensi insulin, LDL, VLDL, Total Kolesterol (TC), dan TG pada kelompok dengan pemberian ekstrak *Trigonella foenum-graecum* secara signifikan lebih rendah daripada kelompok kontrol yang sehat.

Ekstrak *Trigonella foenum-graecum* diketahui memiliki sejumlah senyawa aktif yang berperan sebagai antihiperlipidemia. *Trigonelline* diduga menjadi senyawa yang memiliki peran utama pada ekstrak *Trigonella foenum-graecum*. Menurut Patel *et al.* (2011), aktivitas hipolipidemik pada ekstrak *fenugreek* dikarenakan adanya aktivitas golongan saponin steroid (diosgenin, yamogenin,

tigogenin dan neotigogenin), golongan alkaloid (utamanya *trigonelline*) dan senyawa asam amino bebas.

Pemberian kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dengan dosis 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* dosis 50 mg/kgBB secara berturut selama 35 hari mampu menurunkan kadar LDL pada mencit diabetes secara signifikan. Namun, secara statistik tidak memiliki pengaruh jika dibandingkan dengan rata-rata kadar LDL pada kelompok perlakuan mencit normal. Sehingga berdasarkan hasil yang diperoleh pemberian kombinasi ekstrak *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* dianggap mampu menurunkan kadar LDL pada mencit diabetes setara dengan rata-rata mencit normal. Menurut Memon *et al.* (2012), efek menguntungkan dari adanya kombinasi kedua herbal (*Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum*) dalam penelitian ini antara lain mengontrol hiperglikemia, efek sampingnya terjadi beberapa penurunan BMI. Terapi kombinasi juga mengontrol adanya dislipidemia pada pasien diabetes, serta tidak menimbulkan adanya nefrotoksisitas apapun dalam 3 bulan pemberian terapi.

Pemberian metformin sebagai obat standar dengan dosis 65 mg/kgBB selama 35 hari secara berturut memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar LDL pada mencit diabetes. Penurunan kadar tersebut tidak berpengaruh signifikan terhadap perlakuan mencit normal. Hal ini menunjukkan penurunan kadar LDL dari pemberian metformin tidak mampu mencapai rata-rata pada kelompok perlakuan normal. Namun, masih dapat bekerja secara efektif pada mencit diabetes berdasarkan hasil uji statistik DMRT nya. Menurut Li *et al.* (2018), metformin yang merupakan turunan dari guanidin telah lama digunakan sebagai obat hiperglikemia dan diabetes melitus. Metformin secara khusus mampu menekan glukoneogenesis

hati tanpa adanya peningkatan beban pada sel pankreas sehingga sekresi insulin dapat meningkat serta adipogenesis dapat terjadi sebagai upaya peningkatan berat badan pada pasien diabetes.

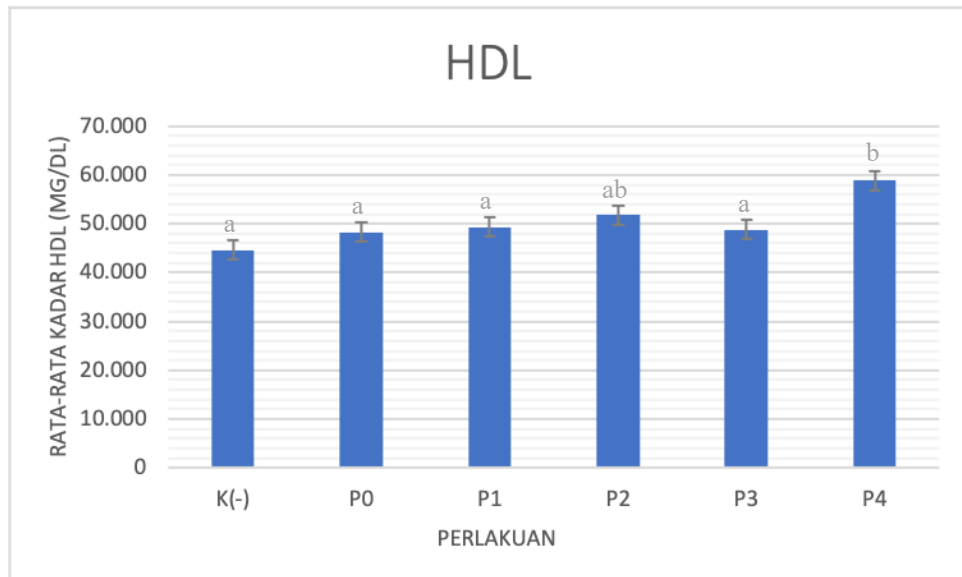
4. 2 Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* Terhadap Kadar HDL Serum Darah *Mus musculus* yang Diinduksi Streptozotocin

Kadar HDL menunjukkan perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan berdasarkan hasil uji *in vivo* dalam penelitian. Metode *direct* CHOD-PAP dengan dasar penggunaan sistem fotometrik digunakan untuk pengujian kadar HDL pada serum darah mencit. Data kadar HDL yang diperoleh dalam penelitian selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan SPSS.

Tabel 4.2 Hasil DMRT Rata-Rata Kadar HDL

Perlakuan	N	Rata-Rata $\pm$ SD (mg/dL)
K(-): Kontrol Negatif Normal	5	44.60 $\pm$ 7.96 ^a
P0: Kontrol Positif Induksi Streptozotocin	5	48.28 $\pm$ 5.93 ^a
P1: <i>Nigella sativa</i>	5	49.34 $\pm$ 5.29 ^a
P2: <i>Trigonella foenum-graecum</i>	5	51.80 $\pm$ 4.62 ^{ab}
P3: <i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i>	5	48.78 $\pm$ 3.38 ^a
P4: Metformin	5	58.82 $\pm$ 7.30 ^b

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan (P=nilai signifikansi 5%)



Gambar 4.2 Rata-rata kadar HDL serum darah mencit. Keterangan: K(-): Normal, P0: Diabetes, P1: Diabetes dan ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB, P2: Diabetes dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB, P3: Diabetes dan kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* 50 mg/kgBB, P4: Diabetes dan Metformin 65 mg/kgBB

Hasil uji normalitas dengan metode *One Sample Kolmogorov Smirnov* menunjukkan bahwa data kadar HDL pada serum darah mencit dari masing-masing kelompok perlakuan diketahui terdistribusi normal. Dengan nilai signifikansi normalitas sebesar 0.200 ($P > 0.05$). Pada uji homogenitas digunakan metode *Levene Statistics* menunjukkan bahwa data kadar HDL tersebut telah homogen. Dengan nilai signifikansi yang didapatkan sebesar 0.568 ($P > 0.05$). Selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA* dengan syarat bahwa data menunjukkan distribusi yang normal dan variannya homogen. Uji *One Way ANOVA* dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata data dari kelompok yang berbeda. Perbedaan tersebut menunjukkan adanya pengaruh pada masing-masing perlakuan. Taraf signifikansi pada uji ANOVA yang digunakan sebesar 5%. Pada hasil uji *One Way ANOVA* diketahui terdapat perbedaan kadar HDL yang signifikan antarkelompok

perlakuan dengan nilai signifikansi sebesar 0.023 ($P < 0.05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* berpengaruh dalam meningkatkan kadar HDL pada mencit yang diinduksi streptozotocin. Selanjutnya dilakukan analisis lanjutan atau *post hoc tests* menggunakan metode analisis *Duncan* untuk mengetahui perbedaan pengaruh pada masing-masing kelompok perlakuan.

Berdasarkan hasil uji lanjut menggunakan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) dengan nilai signifikansi sebesar 5% diketahui rata-rata kadar HDL pada kelompok perlakuan mencit normal (K-) sebesar 44.60 mg/dL tidak berbeda nyata terhadap perlakuan mencit yang diinduksi streptozotocin (P0) sebesar 48.28 mg/dL. Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan K- dan P0 yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar HDL. Sehingga pemberian induksi streptozotocin belum mampu menurunkan kadar HDL secara signifikan.

Hasil uji DMRT pada kelompok perlakuan P0 dan P1 (Diabetes dan ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB) menunjukkan tidak saling berbeda nyata, maka tidak ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P1 yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar HDL. Perbedaan rata-rata perlakuan P0 dan perlakuan P1 sebesar 48.28 mg/dL dan 49.34 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak *Nigella sativa* dapat meningkatkan kadar HDL.

Pada kelompok perlakuan P0 dan P2 (Diabetes dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB) tidak berbeda nyata pada hasil uji DMRT, oleh sebab itu tidak didapatkan perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P2 yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar HDL. Perbedaan rata-rata perlakuan

P0 dan perlakuan P2 sebesar 48.28 mg/dL dan 51.80 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak *Trigonella foenum-graecum* dapat meningkatkan kadar HDL.

Pada kelompok perlakuan P0 dan P3 (Diabetes dan kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB) hasil uji DMRT menunjukkan tidak berbeda nyata, maka tidak ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P3 yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar HDL. Perbedaan rata-rata perlakuan P0 dan perlakuan P3 sebesar 48.28 mg/dL dan 48.78 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak *Trigonella foenum-graecum* dapat meningkatkan kadar HDL.

Hasil uji DMRT pada kelompok perlakuan P0 dan P4 (Diabetes dan Metformin 65 mg/kgBB) menunjukkan saling berbeda nyata, maka ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P4 yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar HDL. Perbedaan rata-rata perlakuan P0 dan perlakuan P4 sebesar 48.28 mg/dL dan 58.82 mg/dL. Sehingga pemberian terapi metformin dapat meningkatkan kadar HDL.

Pada kelompok perlakuan terapi metformin 65 mg/kgBB (P4), memiliki perbedaan pengaruh paling besar dibandingkan terapi ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB (P1), terapi ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB (P2), dan terapi kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB (P3) dalam kelompok perlakuan yang diinduksi streptozotocin. Sehingga pemberian metformin paling efektif dan efisien dalam meningkatkan kadar HDL. Menurut Khotimah *et al.* (2018), kadar HDL yang normal adalah > 40 mg/dL dengan rentang 40-60 mg/dL. Menurut Singh (2017) kadar HDL yang melebihi normal atau terlampau tinggi beresiko terhadap penyakit

kardiovaskular, sehingga perlu adanya pengukuran dan target HDL yang tepat sebagai pencegahan dari penyakit kardiovaskular.

Perlakuan pemberian tunggal ekstrak *Nigella sativa* tidak berbeda nyata dengan pemberian tunggal ekstrak *Trigonella foenum-graecum* maupun kombinasi *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* berdasarkan uji DMRT dengan taraf signifikansi sebesar 5%. Oleh karenanya terapi dari ketiga perlakuan tersebut memiliki pengaruh yang dianggap sama dengan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar HDL. Namun perlakuan P1 dan P4 memiliki perbedaan yang nyata dalam peningkatan kadar HDL, pada pemberian P4 pengaruhnya signifikan terhadap kadar HDL mencit diabetes dibandingkan dengan P1. Selanjutnya antara perlakuan P2 dan P3, P2 dan P4, maupun P3 dan P4 saling memiliki perbedaan yang tidak nyata, sehingga dapat dinyatakan jika ketiganya memiliki pengaruh yang sama dalam meningkatkan kadar HDL. Hasil rata-rata tertinggi kadar HDL menunjukkan perlakuan P4 meningkatkan kadar HDL lebih tinggi dari perlakuan P2 dan P3.

Pemberian ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dosis 200 mg/kgBB dalam penelitian memiliki pengaruh meningkatkan kadar HDL. Kandungan *Nigella sativa* yang kaya akan antioksidan mampu memperbaiki kerusakan pada sel β pankreas akibat induksi streptozotocin sehingga mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang normal. Kembalinya fungsi sel β pankreas dalam memproduksi insulin menjadikan penggunaan lemak adiposit dapat ditekan dengan harapan mampu mengurangi efek hiperlipidemik akibat metabolisme lemak sehingga sintesis yang tinggi akan lipid dapat ditekan kembali dalam jumlah normal. Menurut Fatima *et al.* (2014), hasil penelitian membuktikan terapi menggunakan *Nigella sativa* dalam

satu bulan mampu meningkatkan HDL pada responden yang mengalami hiperlipidemia. Sedangkan pada hewan coba tikus terapi ekstrak biji *Nigella sativa* hingga 12 minggu menginduksi perubahan hemogram disertai peningkatan volume sel darah merah dan hemoglobin (Hb) pada tes volume darah (PCV) dan penurunan konsentrasi plasma kolesterol, trigliserida dan glukosa darah.

Pemberian ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* dengan dosis 100 mg/kgBB dalam penelitian ini diketahui mampu meningkatkan kadar HDL. Peran ekstrak *Trigonella foenum-graecum* terhadap sifatnya sebagai hipoglikemik yakni dengan menunda pencernaan serta penyerapan karbohidrat sehingga memiliki waktu untuk meningkatkan aksi insulin terhadap glukosa target. Sifat ekstrak *Trigonella foenum-graecum* sebagai antihiperlipidemia yakni meningkatkan ekskresi kolesterol dengan harapan dapat menurunkan jumlah kolesterol jahat dan menghambat pembentukannya secara signifikan. Menurut Baset *et al.* (2020), *Trigonella foenum-graecum* (*fenugreek*) mengandung senyawa aktif seperti polifenol, steroid, alkaloid, saponin dan asam amino sehingga memiliki sifat sebagai antioksidan, hipoglikemik dan hipolipidemik yang banyak digunakan dalam mengobati DM serta obesitas. Fungsi biologis pada ekstrak *fenugreek* terhadap sel yakni dengan aktivasi jalur sinyal protein adenosin monofosfat, hal ini menyebabkan penurunan TG dan enzim pada hati secara signifikan serta meningkatkan aktivitas antioksidan dan HDL pada tikus DM. Konsumsi *fenugreek* secara rutin mampu meningkatkan indeks masa tubuh (BMI), HbA1c, dan kadar glukosa darah pada penderita DM tipe 2.

Kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dosis 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* dosis 50 mg/kgBB mampu meningkatkan kadar HDL

pada kelompok perlakuan mencit diabetes. Peningkatan tersebut melebihi rata-rata pada perlakuan normal dan kontrol diabetes, oleh karenanya pemberian kombinasi ekstrak keduanya berpengaruh dalam peningkatan kadar HDL. Peran keduanya dalam meningkatkan kadar HDL melalui jalur yang berbeda. Pada *Nigella sativa* dengan sifatnya yang kaya akan antioksidan mampu mengurangi kadar glukosa darah serta peningkatan produksi insulin oleh sel β pankreas. Sedangkan pada *Trigonella foenum-graecum* penghambatan pencernaan serta penyerapan karbohidrat dan peningkatan aktivitas maupun sensitivitas insulin memberikan kesempatan adanya ekskresi kolesterol hati oleh empedu. Menurut Memon *et al.* (2012), terapi kombinasi *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* memiliki efek menguntungkan dalam mengendalikan dislipidemia (penurunan kadar TG serum dan peningkatan kadar HDL yang signifikan) pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Pemberian metformin sebagai obat standar dengan dosis 65 mg/kgBB selama 35 hari secara berturut memiliki pengaruh dalam meningkatkan kadar HDL pada mencit diabetes. Penurunan kadar tersebut berpengaruh signifikan terhadap perlakuan mencit normal maupun mencit diabetes. Menurut Tong *et al.* (2018), metformin adalah salah satu obat antihiperglikemik oral yang paling banyak digunakan dan direkomendasikan sebagai *first-line remedy* dalam pengobatan diabetes. Metformin menunjukkan potensi dalam pengobatan atau pencegahan hiperlipidemia dan penyakit kardiovaskular. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa metformin mungkin berfungsi dengan menghambat glukoneogenesis hati melalui aktivasi jalur persinyalan protein kinase (AMPK) yang diaktifkan AMP.

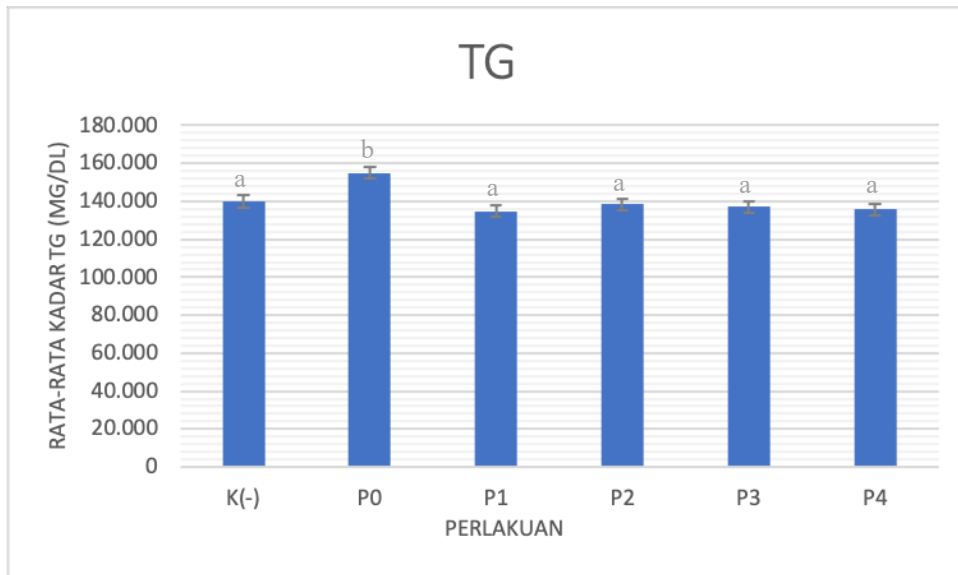
4.3 Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* Terhadap Kadar TG Serum Darah *Mus musculus* yang Diinduksi Streptozotocin

Kadar TG menunjukkan perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan berdasarkan hasil uji *in vivo* dalam penelitian. Metode *direct* CHOD-PAP dengan dasar penggunaan sistem fotometrik digunakan untuk pengujian kadar TG pada serum darah mencit. Data kadar TG yang diperoleh dalam penelitian selanjutnya dianalisis secara statistik menggunakan SPSS.

Tabel 4.3 Hasil DMRT Rata-Rata Kadar TG

Perlakuan	N	Rata-Rata $\pm$ SD (mg/dL)
K(-): Kontrol Negatif Normal	5	139.98 $\pm$ 5.47 ^a
P0: Kontrol Positif Induksi Streptozotocin	5	154.92 $\pm$ 5.97 ^b
P1: <i>Nigella sativa</i>	5	134.68 $\pm$ 9.82 ^a
P2: <i>Trigonella foenum-graecum</i>	5	138.50 $\pm$ 5.93 ^a
P3: <i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i>	5	137.20 $\pm$ 6.71 ^a
P4: Metformin	5	135.60 $\pm$ 10.55 ^a

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan (P=nilai signifikansi 5%)



Gambar 4.3 Rata-rata kadar TG serum darah mencit. Keterangan: K(-): Normal, P0: Diabetes, P1: Diabetes dan ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB, P2: Diabetes dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB, P3: Diabetes dan kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 100 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* 50 mg/kgBB, P4: Diabetes dan Metformin 65 mg/kgBB

Hasil uji normalitas dengan metode *One Sample Kolmogorov Smirnov* menunjukkan bahwa data kadar TG pada serum darah mencit dari masing-masing kelompok perlakuan diketahui terdistribusi normal. Dengan nilai signifikansi normalitas sebesar 0.200 ($P > 0.05$). Pada uji homogenitas digunakan metode *Levene Statistics* menunjukkan bahwa data kadar TG tersebut variannya telah homogen. Dengan nilai signifikansi yang didapatkan sebesar 0.317 ($P > 0.05$). Selanjutnya dilakukan uji *One Way ANOVA* dengan syarat bahwa data menunjukkan distribusi yang normal dan variannya homogen. Uji *One Way ANOVA* dilakukan untuk mengetahui perbedaan rata-rata data dari kelompok yang berbeda. Perbedaan tersebut menunjukkan adanya pengaruh pada masing-masing perlakuan. Taraf signifikansi pada uji ANOVA yang digunakan sebesar 5%. Pada hasil uji *One Way ANOVA* diketahui terdapat perbedaan kadar TG yang signifikan antarkelompok

perlakuan dengan nilai signifikansi sebesar 0.004 ($P < 0.05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* berpengaruh dalam menurunkan kadar TG pada mencit yang diinduksi streptozotocin. Selanjutnya dilakukan analisis lanjutan atau *post hoc tests* menggunakan metode analisis *Duncan* untuk mengetahui perbedaan pengaruh pada masing-masing kelompok perlakuan.

Berdasarkan hasil uji lanjut menggunakan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) dengan nilai signifikansi sebesar 5% diketahui rata-rata kadar TG pada kelompok perlakuan mencit normal (K-) sebesar 139.98 mg/dL berbeda nyata terhadap perlakuan mencit yang diinduksi streptozotocin (P0) sebesar 154.92 mg/dL. Hal tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan K- dan P0 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar TG. Sehingga pemberian induksi streptozotocin mampu menurunkan kadar TG secara signifikan.

Hasil uji DMRT pada kelompok perlakuan P0 dan P1 (Diabetes dan ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB) menunjukkan saling berbeda nyata, maka diketahui ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P1 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar TG. Perbedaan rata-rata perlakuan P0 dan perlakuan P1 sebesar 154.92 mg/dL dan 134.68 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak *Nigella sativa* dapat menurunkan kadar TG.

Uji DMRT kelompok perlakuan P0 dan P2 (Diabetes dan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB) menunjukkan saling berbeda nyata, maka diketahui ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P2 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar TG. Perbedaan rata-rata perlakuan P0 dan

perlakuan P2 sebesar 154.92 mg/dL dan 138.50 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak *Trigonella foenum-graecum* dapat menurunkan kadar TG.

Pada kelompok perlakuan P0 dan P3 (Diabetes dan kombinasi ekstrak *Nigella sativa* 200 mg/kgBB dan *Trigonella foenum-graecum* 100 mg/kgBB) menunjukkan saling berbeda nyata, oleh karena itu ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P3 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar TG. Perbedaan rata-rata perlakuan P0 dan perlakuan P3 sebesar 154.92 mg/dL dan 137.20 mg/dL. Sehingga pemberian terapi kombinasi ekstrak *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* dapat menurunkan kadar TG.

Hasil uji DMRT pada kelompok perlakuan P0 dan P4 (Diabetes dan Metformin 65 mg/kgBB) menunjukkan bahwa berbeda nyata, oleh karena itu ada perbedaan pengaruh pemberian perlakuan P0 dan P4 yang ditunjukkan dengan penurunan kadar TG. Perbedaan rata-rata perlakuan P0 dan perlakuan P4 sebesar 154.92 mg/dL dan 135.60 mg/dL. Sehingga pemberian terapi ekstrak metformin dapat menurunkan kadar TG.

Berdasarkan hasil uji lanjut menggunakan *Duncan Multiple Range Test* (DMRT) dengan nilai signifikansi sebesar 5% diketahui rata-rata kadar TG pada kelompok perlakuan mencit normal (K-) sebesar 139.98 mg/dL, perlakuan pemberian ekstrak *Nigella sativa* (P1) sebesar 134.68 mg/dL, perlakuan pemberian ekstrak *Trigonella foenum-graecum* (P2) sebesar 138.50 mg/dL, perlakuan pemberian kombinasi ekstrak *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* (P3) sebesar 137.20 mg/dL, dan perlakuan pemberian metformin (P4) sebesar 135.60 mg/dL tidak saling berbeda nyata sehingga pengaruh antara kelima perlakuan tidak memiliki perbedaan yang cukup signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa

peemberian ekstrak tunggal dan kombinasi *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* serta pemberian metformin berpengaruh tidak secara signifikan dalam menurunkan kadar TG pada mencit yang diinduksi streptozotocin namun nilai rata-rata kadar TG dari hasil terapi tersebut mendekati nilai rata-rata kadar TG terhadap perlakuan kontrol normal. Menurut Rembang *et al.* (2015), trigliserida (TG) merupakan senyawa yang terdiri dari tiga molekul asam lemak hasil esterifikasi menjadi gliserol. TG merupakan lemak yang berasal dari sintesis karbohidrat untuk disimpan dalam sel adiposit. Kadar TG yang normal dalam tubuh yakni <150 mg/dL, kadar yang lebih tinggi beresiko menyebabkan penyakit aterosklerosis.

Pemberian terapi menggunakan obat herbal dapat mencegah dan menurunkan kadar TG yang melebihi batas normal (tinggi). Salah satu terapi yang dilakukan dalam penelitian ini menggunakan ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dosis 200 mg/kgBB secara peroral selama 35 hari berturut memiliki efek menurunkan kadar TG paling rendah pada mencit diabetes hingga batas normal dibandingkan perlakuan lain. Menurut Buriro dan Tayyab (2007), pemberian ekstrak biji *Nigella sativa* secara oral memiliki efek menguntungkan pada profil lipid dengan menurunkan TG, kolesterol total dan LDL dan meningkatkan HDL.

Terapi menggunakan obat herbal dapat mencegah dan menurunkan kadar TG yang melebihi batas normal (tinggi). Salah satu terapi yang dilakukan dalam penelitian ini menggunakan ekstrak etanol biji *Trigonella foenum-graecum* dosis 100 mg/kgBB secara peroral selama 35 hari berturut memiliki efek menurunkan kadar TG pada mencit diabetes hingga batas normal. Menurut Yadav dan Baquer (2014), trigonella telah terbukti mampu mengatur kadar lipid dalam model percobaan eksperimental. *Fenugreek* memberikan efek pada TG serum, kolesterol

dan kadar lipid hepar yang lebih rendah. Terapi pemberian *fenugreek* dengan dosis 2,5g dua kali sehari selama 3 bulan memberikan pengaruh pada pasien dengan penyakit arteri koroner dengan atau tanpa diabetes tipe 2 secara signifikan menurunkan kadar lipid dalam darah, kolesterol total dan trigliserida tanpa mempengaruhi HDL.

Kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* pada terapi ini menggunakan dosis 100 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB memberikan pengaruh dalam menurunkan kadar TG pada mencit diabetes. Pemberian terapi dilakukan secara oral selama 35 hari berturut, hasil pemberian kombinasi menunjukkan nilai rata-rata kadar TG lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan normal (K-) maupun diabetes (P0). Menurut Memon *et al.* (2012), terapi kombinasi (*Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum*) menunjukkan efek selain mengontrol hiperglikemia juga menyebabkan penurunan BMI serta mengontrol dislipidemia pada pasien diabetes. Jangka waktu terapi mempengaruhi signifikansi besarnya pengaruh, pemberian terapi dalam jangka waktu lama menjamin kestabilan perubahan pada pengaruh yang diamati. Selanjutnya setelah tiga bulan terapi *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* tidak menyebabkan nefrotoksisitas apapun.

Pemberian metformin sebagai obat standar dalam penelitian ini memberikan pengaruh dalam penurunan kadar TG serum, dosis yang digunakan yakni 65 mg/kgBB dengan lama pemberian selama 35 hari secara oral. Hasil uji statistik menunjukkan pengaruh yang diberikan dari terapi metformin signifikan terhadap mencit yang diinduksi streptozotocin. Nilai rata-rata kadar TG pada perlakuan metformin juga dalam rentang kadar TG normal <150 mg/dL.

4. 4 Manfaat *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* dalam Perspektif Islam

Segala macam yang ada di dunia telah Allah ﷻ ciptakan untuk umat manusia dengan berbagai manfaat, salah satunya ciptaannya berupa tumbuhan sebagian besar berpotensi untuk dimanfaatkan menjadi obat-obatan. Salah satunya obat untuk penyakit diabetes beserta kondisi penyerta seperti hiperlipidemia, dislipidemia dan lainnya. Sebagaimana firman Allah ﷻ dalam surat QS. Asy-Syu'ara' [26]: 7, yaitu:

أَوْ لَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ۝٧

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik?” (QS. Asy-Syu'ara' [26]: 7).

Berdasarkan kandungan ayat di atas lafadz كَرِيمٌ bermakna baik dan mulia. كَرِيمٌ berasal dari kata الكرام yang berarti الفضل yakni keutamaan. Allah ﷻ menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan di bumi dengan berbagai manfaat untuk dapat diambil manfaatnya oleh manusia (Imam Qurtubi, 2008). Makna lain dari arti lafadz كَرِيمٌ pada ayat tersebut mengandung makna akan segala sesuatu yang mana termasuk tumbuh-tumbuhan memiliki berbagai jenis manfaat (Shihab, 2009).

Maka pada penelitian ini penggunaan tunggal dan kombinasi *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* diyakini memiliki manfaat berdasarkan ayat di atas, adapun manfaat keduanya khususnya sebagai obat bagi penyakit diabetes. Peran kedua tumbuhan tersebut berdasarkan penelitian mampu menurunkan kadar LDL dan TG serta meningkatkan kadar HDL pada mencit yang diinduksi diabetes. Penurunan LDL dan TG bersamaan peningkatan HDL merupakan upaya pemulihan dari induksi streptozotocin yang menginduksi adanya penyakit diabetes dengan

kondisi penyerta terkait yakni hiperlipidemia. Kembalinya kondisi diabetes yang disertai hiperlipidemia menuju kondisi yang normal menunjukkan bahwa *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* Allah ﷻ ciptakan memiliki manfaat sebagai obat untuk berbagai gangguan metabolik. Bagian kedua tumbuhan tersebut yang dimanfaatkan yakni bijinya, diyakini dalam biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* memiliki sejumlah senyawa aktif yang berperan sebagai antihiperlikemia, antihiperlipidemia, antioksidan, antidiabetes dan berbagai gangguan metabolik lainnya. Sehingga penting untuk dilakukan kajian yang lebih mendalam terhadap manfaat *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* dengan tujuan untuk kemaslahatan.

Sungguh dunia merupakan perhiasan, apa yang ada pada kehidupan dunia merupakan titipan dan ujian yang penuh cobaan. Kesehatan merupakan salah satu contoh bentuk titipan serta ujian, bermakna titipan yang harus kita jaga apabila dalam keadaan yang sehat dan ujian yang harus kita ambil hikmah apabila dalam keadaan sakit. Dalam setiap ujian dan titipan selalu akan selalu ada bentuk kebaikan baik berupa peringatan atau lainnya agar kita senantiasa untuk bertafakur kepada Allah ﷻ. Sebagaimana firman Allah ﷻ dalam surat QS. Ibrahim [14]: 7, yaitu:

وَإِذْ تَأَذَّنَ رَبُّكُمْ لَئِنْ شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ وَلَئِنْ كَفَرْتُمْ إِنَّ عَذَابِي لَشَدِيدٌ ۝٧

Artinya: “Dan (ingatlah) ketika Tuhanmu memaklumkan, “Sesungguhnya jika kamu bersyukur, niscaya Aku akan menambah (nikmat) kepadamu, tetapi jika kamu mengingkari (nikmat-Ku), maka pasti azab-Ku sangat berat.” (QS. Ibrahim [14]: 7).

Berdasarkan kandungan ayat diatas yang dimaksud pada lafadz رَبُّكُمْ وَإِذْ تَأَذَّنَ

لَئِنْ شَكَرْتُمْ bermakna Aku (Tuhanmu) apabila kalian mensyukuri atas nikmat keselamatan dan lainnya yang Aku beri kepada kalian, dengan menaati-Ku dalam

segala macam perintah beserta larangan-Ku, لَا زِيَادَةَ لَكُمْ niscaya akan Aku tambah nikmat yang telah Kulimpahkan kepada kalian, selanjutnya pada lafadz وَلَئِنْ كَفَرْتُمْ bermakna akan tetapi jika kalian kufur dan ingkar akan nikmat-nikmat yang Allah ﷻ, dan tidak memenuhi kewajiban atas hak nikmat tersebut dengan bersyukur kepada Allah ﷻ yang memberikan nikmat tersebut, إِنَّ عَذَابِي لَشَدِيدٌ maka azab-Ku amat sangat pedih, bermakna tidak memberikan nikmat tersebut kepada kalian serta merampas buah-buahan dari kalian, di dunia maupun di akhirat. Maksud dari di dunia yakni, kalian diazab dengan kehilangan atas nikmat tersebut, sedang di akhirat bermakna dengan dilimpahkannya azab yang kalian tidak akan sanggup untuk menanggungnya. Allah ﷻ menjanjikan adzab yang amat pedih sebagaimana Dia menjanjikan nikmat yang amat berlimpah apabila kita bersyukur (Imam Qurtubi, 2008).

Nikmat sehat dan waktu luang, dua nikmat ini seringkali dilalaikan oleh manusia termasuk pula hamba yang faqir ini. Sebagaimana dijelaskan melalui hadist yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari dari Ibnu ‘Abbas, Rasulullah SAW yaitu:

نِعْمَتَانِ مَعْبُودُونَ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ الصِّحَّةُ وَالْفَرَاغُ

Artinya: “Ada dua kenikmatan yang banyak manusia tertipu, yaitu nikmat sehat dan waktu senggang.” (HR. Bukhari No. 6412).

Menurut Ibnu Hajar Al-Asqalani (2002), dalam Kitab Fathul Baari ”Seseorang tidaklah dikatakan memiliki waktu luang hingga badannya juga sehat. Barang siapa yang memiliki dua nikmat ini (yaitu waktu senggang dan nikmat sehat), hendaklah ia bersemangat, jangan sampai ia tertipu dengan meninggalkan syukur pada Allah atas nikmat yang diberikan. Bersyukur adalah dengan

melaksanakan setiap perintah dan menjauhi setiap larangan Allah. Barangsiapa yang luput dari syukur semacam ini, maka dialah yang tertipu.”

Dalam Kitab Fathul Baari Ibnul Jauzi mengatakan, ”Terkadang manusia berada dalam kondisi sehat, namun ia tidak memiliki waktu luang karena sibuk dengan urusan dunianya. Dan terkadang pula seseorang memiliki waktu luang, namun ia dalam kondisi tidak sehat. Apabila terkumpul pada manusia waktu luang dan nikmat sehat, sungguh akan datang rasa malas dalam melakukan amalan ketaatan. Itulah manusia yang telah tertipu (terperdaya).” Ibnul Jauzi juga mengatakan nasehat yang sudah semestinya menjadi renungan kita, “Intinya, dunia adalah ladang beramal untuk menuai hasil di akhirat kelak. Dunia adalah tempat kita menjajakan barang dagangan, sedangkan keuntungannya akan diraih di akhirat nanti. Barangsiapa yang memanfaatkan waktu luang dan nikmat sehat dalam rangka melakukan ketaatan, maka dialah yang akan berbahagia. Sebaliknya, barangsiapa memanfaatkan keduanya dalam maksiat, dialah yang betul-betul tertipu. Sesudah waktu luang akan datang waktu yang penuh kesibukan. Begitu pula sesudah sehat akan datang kondisi sakit yang tidak menyenangkan.” (Ibnu Hajar Al-Asqalani, 2002)

BAB V PENUTUP

5. 1 Kesimpulan

Berdasarkan uraian hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat pengaruh pemberian tunggal dan kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* terhadap kadar LDL, HDL, dan TG pada *Mus Musculus* yang diinduksi streptozotocin.
2. Dosis 200 mg/kgBB pemberian tunggal ekstrak etanol biji *Nigella sativa* efektif menurunkan kadar LDL dan TG, sedangkan dosis 65 mg/kgBB pemberian metformin efektif meningkatkan kadar HDL.

5. 2 Saran

Saran berdasarkan penelitian yang dilaksanakan, meliputi:

1. Pemberian kombinasi ekstrak etanol biji *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* disarankan menggunakan terapi berbasis nanopartikel.
2. Pengujian terhadap senyawa aktif disarankan untuk dilakukan pada ekstrak yang digunakan.

Daftar Pustaka

- Aboul-Mahasen, L. M., & Alshali, R. A. 2019. The Possible Protective Effects Of Virgin Olive Oil And *Nigella sativa* Seeds On The Biochemical And Histopathological Changes In Pancreas Of Hyperlipidaemic Rats. *Folia morphologica*, 78(4), 762-772.
- Abu khader M, Majed. 2012. Thymoquinone: A Promising Antidiabetic Agent. *International Journal Diabetic in Developing Countries*: Vol. 32.
- Achila, O. O., Ghebretinsae, M., Kidane, A., Simon, M., Makonen, S., & Rezene, Y. 2020. Factors Associated With Poor Glycemic And Lipid Levels In Ambulatory Diabetes Mellitus Type 2 Patients In Asmara, Eritrea: A Cross-Sectional Study. *Journal of diabetes research*, 2020.
- Ainuzzakki, V. 2016. *Pengaruh ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (Nigella sativa) Indonesia terhadap kadar LDL-C dan HDL-C serum tikus (Rattus novergicus) model diabetes mellitus tipe 2* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Aisa, H. A., Xin, X., & Tang, D. 2019. *Nigella sativa*: A Medicinal And Edible Plant That Ameliorates Diabetes. *Bioactive food as dietary interventions for diabetes*, 629-640.
- Aisyatussoffi, N., & Abdulgani, N. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) Pada Stuktur Histologi Pankreas Dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemik. *Jurnal Sains dan Seni Pomits*, 2(1), 2337-3520.
- Akbar, B. 2013. Tumbuhan dengan kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai bahan antifertilitas. *Adabia Press, Jakarta*.
- Ali, O. A. A., Suthama, N., & Mahfud, L. D. 2014. The Effect Of Feeding Black Cumin (*Nigella sativa*) And Vitamin C On Blood Lipid Profiles And Growth Performance Of Broilers. *Metabolism*, 3165, 3095-12.
- Alkhalaf, M. I., Hussein, R. H., & Hamza, A. 2020. Green Synthesis Of Silver Nanoparticles By *Nigella sativa* Extract Alleviates Diabetic Neuropathy Through Anti-Inflammatory And Antioxidant Effects. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(9), 2410-2419.
- American Diabetes Association. 2010. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement 1), S62-S69.
- American Diabetes Association. 2014. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S81-S90.
- American Diabetes Association. 2017. 8. Pharmacologic Approaches To Glycemic Treatment. *Diabetes care*, 40(Supplement 1), S64-S74.
- Anwar, T. B. 2004. Dislipidemia Sebagai Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner. *Medan: Universitas Sumatra Utara*.
- Apriani, N., Suhartono, E., & Akbar, I. Z. 2011. Korelasi Kadar Glukosa Darah Dengan Kadar Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) Tulang Pada Tikus Putih Model Hiperglikemia. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 11(1), 151698.
- Araki, E., Haneda, M., Kasuga, M., Nishikawa, T., Kondo, T., Ueki, K., & Kadowaki, T. 2016. New Glycemic Targets For Patients With Diabetes From The Japan Diabetes Society. *Diabetology international*, 7(4), 327-330.

- Ballian, N., & Brunicardi, F. C. 2007. Islet Vasculature As A Regulator Of Endocrine Pancreas Function. *World journal of surgery*, 31(4), 705-714.
- Benhaddou-Andaloussi, A., Martineau, L., Vuong, T., Meddah, B., Madiraju, P., Settaf, A., & Haddad, P. S. 2011. The In Vivo Antidiabetic Activity Of *Nigella sativa* Is Mediated Through Activation Of The AMPK Pathway And Increased Muscle Glut4 Content. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Baset, M. E., Ali, T. I., Elshamy, H., El Sadek, A. M., Sami, D. G., Badawy, M. T., ... & Abdellatif, A. 2020. Anti-Diabetic Effects Of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): A Comparison Between Oral And Intraperitoneal Administration-An Animal Study. *International journal of functional nutrition*, 1(1), 1-1.
- Bhanger, M. I., Bukhari, S. B., & Memon, S. 2008. Antioxidative Activity Of Extracts From A Fenugreek Seeds (*Trigonella foenum-graecum*). *Pakistan Journal of Analytical & Environmental Chemistry*, 9(2), 6.
- Buriro, M. A., & Tayyab, M. 2007. Effect Of *Nigella sativa* On Lipid Profile In Albino Rats. *Gomal journal of medical sciences*, 5(1).
- Burits, M., & Bucar, F. 2000. Antioxidant Activity Of *Nigella sativa* Essential Oil. *Phytotherapy research*, 14(5), 323-328.
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. 2017. Type 2 Diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239-2251.
- Darakhshan, S., Tahvilian, R., Colagar, A. H., & Babolsar, I. 2015. *Nigella sativa*: A Plant With Multiple Therapeutic Implications. *International Journal of Pharmacognosy*, 2(5), 190-214.
- Dewi, I. G. A. M., Putra, G. G., & Wrasianti, L. P. Karakteristik Ekstrak Kulit Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.) Sebagai Sumber Antioksidan Pada Perlakuan Suhu Dan Waktu Maserasi. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 9(1), 1-12.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. 2018. Type 1 Diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449-2462.
- Ermumcu, M. Ş. K., & Şanlıer, N. 2017. Black Cumin (*Nigella sativa*) And Its Active Component Of Thymoquinone: Effects On Health. *Food and Health*, 3(4), 170-183.
- Fatima, A., SHAD, M. N., & ASRAR, A. 2014. Effects Of *Nigella sativa* On HDL-C & Body Weight. *change*, 11(2.11).
- Fatimah, R. N. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*, 4(5).
- Furman, B. L. 2015. Streptozotocin-Induced Diabetic Models In Mice And Rats. *Current protocols in pharmacology*, 70(1), 5-47.
- Gerich, J. E. 2002. Is Reduced First-Phase Insulin Release The Earliest Detectable Abnormality In Individuals Destined To Develop Type 2 Diabetes?. *Diabetes*, 51(suppl 1), S117-S121.
- Ginsberg HN. et al. 2010. Effects Of Combination Lipid Therapy In Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 362(18):1563-74.
- Gioacchini, F. M., Albera, R., Re, M., Scarpa, A., Cassandro, C., & Cassandro, E. 2018. Hyperglycemia And Diabetes Mellitus Are Related To Vestibular Organs Dysfunction: Truth Or Suggestion? A Literature Review. *Acta diabetologica*, 55(12), 1201-1207.

- Gitawati, R., & Widowati, L. 2015. Penggunaan Jamu Pada Pasien Hiperlipidemia Berdasarkan Data Rekam Medik, Di Beberapa Fasilitas Pelayanan Kesehatan Di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 41-48.
- Hosseini, S. A., Hamzavi, K., Safarzadeh, H., & Salehi, O. 2020. Interactive Effect Of Swimming Training And Fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) Extract On Glycemic Indices And Lipid Profile In Diabetic Rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-5.
- Ibnu Hajar Al-Asqalani. 2002. Fathul Baari Syarah Shahih Al Bukhari. Jakarta: Pustaka Azzam. <http://www.ashabul-muslimin.my.id/2017/07/download-ebook-terjemah-fathul-baari.html>. Diakses 22 Desember 2021.
- Ibnu Qayyim Al-Jauziyah. 751. Shahih Ath-Thibbun Nabawi, hal. 5-6, Abu Anas Majid Al-Bankani Al-'Iraqi. https://www.academia.edu/38193602/thibbun_nabawi_pengobatan_nabi_g_ratis_pdf. Diakses 12 Maret 2021.
- Ibrahim, H., Hashem, M., Mohamed, N., & El-Rahman, A. 2020. Effect Of *Zingiber officinale* and *Nigella sativa* On Streptozotocin-Diabetic Rats With Reference To Biochemical And Hematological Studies. *Zagazig Veterinary Journal*, 48(3), 306-318.
- Imam Bukhari & Imam Muslim. 2017. Shahih Bukhari-Muslim. Jakarta: Gramedia. http://103.44.149.34/elib/assets/buku/Shahih_bukhari_muslim.pdf. Diakses 21 Desember 2021.
- Imam Qurthubi. 2008. *Tafsir al-qurthubi*. Jakarta: Pustaka Azzam
- Islam, M., & Code, Q. R. 2017. Streptozotocin Is More Convenient Than Alloxan For The Induction Of Type 2 Diabetes. *IJPR*, 7(01).
- Kaatabi, H., Bamosa, A. O., Lebda, F. M., Al Elq, A. H., & Al-Sultan, A. I. 2012. Favorable Impact Of *Nigella sativa* seeds On Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients. *Journal of family & community medicine*, 19(3), 155.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... & Lernmark, Å. 2017. Type 1 Diabetes Mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.
- Kaviarasan, S., Naik, G. H., Gangabthagirathi, R., Anuradha, C. V., & Priyadarsini, K. I. 2007. In Vitro Studies On Antiradical And Antioxidant Activities Of Fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) Seeds. *Food chemistry*, 103(1), 31-37.
- Khotimah, K., Anantanyu, S., Wiboworini, B., & Hanim, D. 2018. Pengaruh Jus Buah Naga Merah Dan Senam Terhadap Kadar HDL Lansia. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 213-219.
- Kim, C., Berger, D. K., & Chamany, S. 2007. Recurrence Of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Diabetes care*, 30(5), 1314-1319.
- Kusumawati, D. 2004. Bersahabat Dengan Hewan Coba. *Gadjah Mada University press, Yogyakarta*.
- Lebovitz, H. E. 2001. Diagnosis, Classification, And Pathogenesis Of Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(27), 5-9.
- Li M., Li, X., Zhang, H., & Lu, Y. 2018. Molecular Mechanisms Of Metformin For Diabetes And Cancer Treatment. *Frontiers in physiology*, 9, 1039.
- Lenzen, S. 2008. The Mechanisms Of Alloxan-And Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.

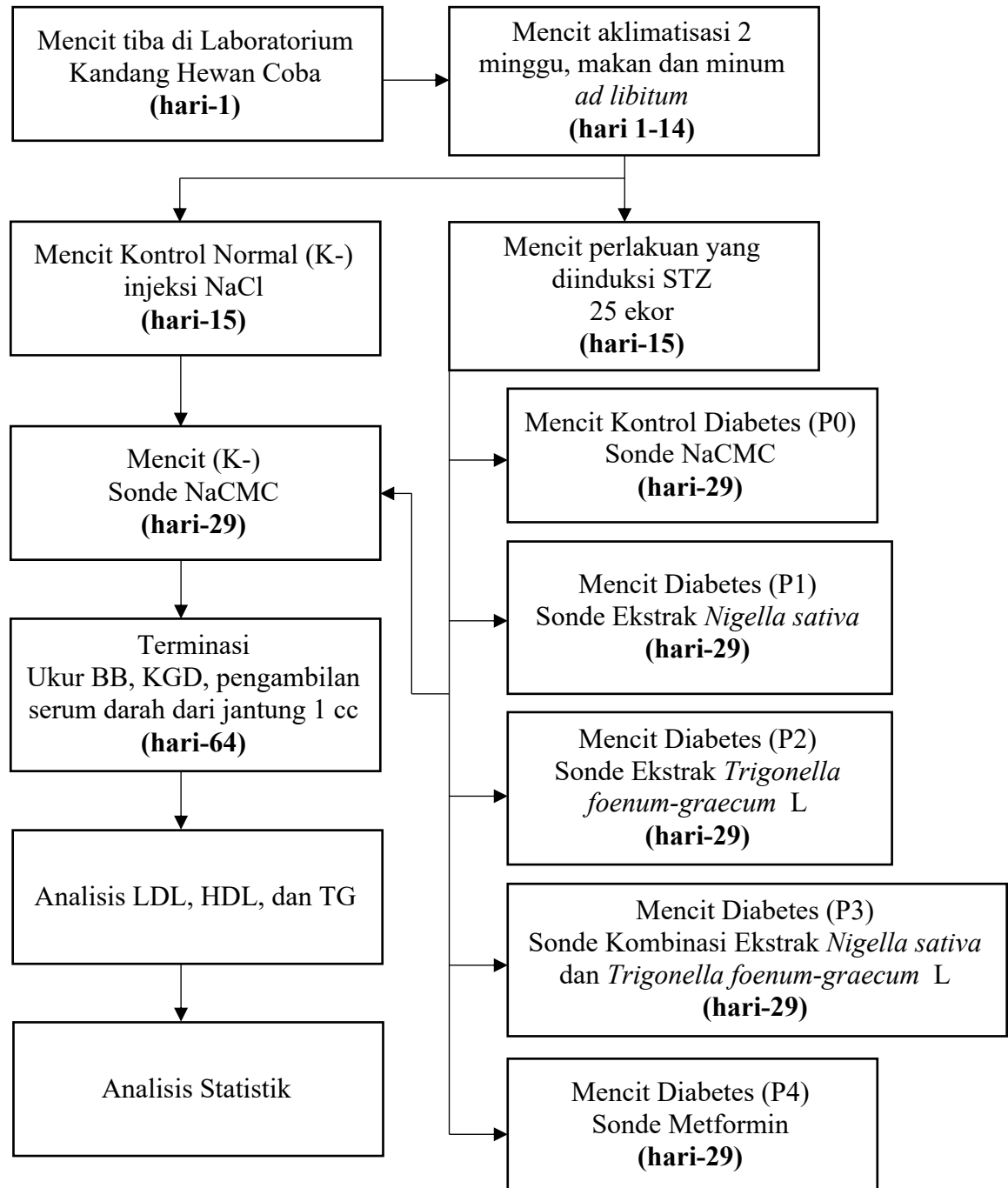
- Maresch, C. C., Stute, D. C., Alves, M. G., Oliveira, P. F., de Kretser, D. M., & Linn, T. 2018. Diabetes-Induced Hyperglycemia Impairs Male Reproductive Function: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, 24(1), 86-105.
- Mehrafarin, A., Ghaderi, A., Rezazadeh, S. H., Naghdi, B. H., Nourmohammadi, G., & Zand, E. 2010. Bioengineering Of Important Secondary Metabolites And Metabolic Pathways In Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.).
- Mellitus, D. 2005. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 28(S37), S5-S10.
- Mellitus, D. 2006. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 29, S43.
- Memon, A., Shah, S., Memon, A., & Naqvi, S. 2012. Effect Of Combination Of *Nigella sativa* And *Trigonella foenum-graecum* With Glibenclamide On Serum Triglyceride, HDL And Creatinine Levels In Type-2 Diabetes Mellitus Patients. *Pak J Pharmacol*, 29, 1-6.
- Mohan, V., Radha, V., Nguyen, T. T., Stawiski, E. W., Pahuja, K. B., Goldstein, L. D., & Peterson, A. S. 2018. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Pathogenic Variants In Maturity-Onset Diabetes Of The Young (MODY) Patients In South India. *BMC medical genetics*, 19(1), 1-10.
- Mollazadeh, H., & Hosseinzadeh, H. 2014. The Protective Effect Of *Nigella Sativa* Against Liver Injury: A Review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17(12), 958.
- Monje, A., Catena, A., & Borgnakke, W. S. 2017. Association Between Diabetes Mellitus/Hyperglycaemia And Peri-Implant Diseases: Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal of clinical periodontology*, 44(6), 636-648.
- Mulyaningsih, S. 2019. Pengaruh Ekstrak Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Dengan Dosis Yang Berbeda Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Dalam Darah Mencit (*Mus musculus*). *Life Science: Jurnal Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 1(1).
- Naz, H. 2011. *Nigella sativa*: The Miraculous Herb. *Pak. J. Biochem. Mol. Biol*, 44(1), 44-48.
- Owu, D. U., Antai, A. B., Udofia, K. H., Obembe, A. O., Obasi, K. O., & Eteng, M. U. 2006. Vitamin C Improves Basal Metabolic Rate And Lipid Profile In Alloxan-Induced Diabetes Mellitus In Rats. *Journal of Biosciences*, 31(5), 575-579.
- Ozder, A. 2014. Lipid Profile Abnormalities Seen In T2DM Patients In Primary Healthcare In
- Patel, A. J., Patel, N. M., Patel, A. A., & Patel, J. 2011. Interaction Of *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) And *Acacia catechu* (Black Catechu) For Antihyperlipidemic Activity. *J Pharm Sic Biosci Res*, 1(1), 54-8.
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., & Schleicher, E. 2019. Definition, Classification And Diagnosis Of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S1-S7.
- Pittas, A. G., Joseph, N. A., & Greenberg, A. S. 2004. Adipocytokines And Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 447-452. Turkey: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*, 13(1), 183.

- Rabbani N, Godfrey L, Xue M, Shaheen F, Geoffrion M, Milne R, et al. 2011. Glycation of LDL By Methylglyoxal Increases Arterial Atherogenicity. A Possible Contributor To Increased Risk Of Cardiovascular Disease In Diabetes. *Diabetes*; 60 (7): 1973–80.
- Rashid, S., Zafar, M., Ahmad, M., Lone, F. A., Shaheen, S., Sultana, S., & Shinwari, M. I. 2018. Microscopic Investigations And Pharmacognostic Techniques Used For The Standardization Of Herbal Drug *Nigella sativa* *Microscopy research and technique*, 81(12), 1443-1450.
- Rasyid, N. Q., Muawanah, M., & Rahmawati, R. 2018. Gangguan Dislipidemia Pada Pasien Diabetes Mellitus. In *Seminar Nasional Hasil Penelitian & Pengabdian Kepada Masyarakat* (SNP2M).
- Rembang, A. A., Rampengan, J. J. V., & Supit, S. 2015. Pengaruh Senam Zumba Terhadap Kadar Trigliserida Darah Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. *eBiomedik*, 3(1).
- 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
- Saadah, H., Nurhasnawati, H., & Permatasari, V. 2017. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) Dengan Metode Spektrofotometri. *Borneo Journal of Pharmascientech*, 1(1).
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., & IDF Diabetes Atlas Committee. 2019. Global And Regional Diabetes Prevalence Estimates For 2019 And Projections For 2030 And 2045: Results From The International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
- Safarsyah, A. I. 2018. Hadis Nabi SAW Tentang Obat Dalam Tinjauan Ilmu Kedokteran Modern. *Al-Dzikra: Jurnal Studi Ilmu al-Qur'an dan al-Hadits*, 12(2), 165-188.
- Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. 2010. Lipid-Induced Insulin Resistance: Unravelling The Mechanism. *The Lancet*, 375(9733), 2267-2277.
- Saravanan, G., & Ponmurugan, P. 2012. Ameliorative Potential Of S-Allylcysteine: Effect On Lipid Profile And Changes In Tissue Fatty Acid Composition In Experimental Diabetes. *Experimental and toxicologic pathology*, 64(6), 639-644.
- Schaan, B. D., Dall'Ago, P., Maeda, C. Y., Ferlin, E., Fernandes, T. G., Schmid, H., & Irigoyen, M. C. 2004. Relationship Between Cardiovascular Dysfunction And Hyperglycemia In Streptozotocin-Induced Diabetes In Rats. *Brazilian journal of medical and biological research*, 37(12), 1895-1902.
- Shahab, A. 2010. *Komplikasi Kronik DM Penyakit Jantung Koroner*. Jakarta: Interna Publishing.
- Shaito, A., Thuan, D. T. B., Phu, H. T., Nguyen, T. H. D., Hasan, H., Halabi, S., & Pintus, G. 2020. Herbal Medicine For Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, And Safety. *Frontiers in pharmacology*, 11.
- Shihab, Quraish. 2002. *Tafsir al-misbah. pesan, kesan dan keserasian al-qur'an volume 5*. Jakarta: Lentera Hati

- Sibarani, J., Tjahjodjati, T., Atik, N., Rachmadi, D., & Mustafa, A. 2020. Urinary Cytochrome C And Caspase-3 As Novel Biomarker Of Renal Function Impairment In Unilateral Ureteropelvic Junction Obstruction Model Of Wistar Rats. *Research and Reports in Urology*, 12, 217.
- Singh, Kavisha and Anand Rohatgi. 2017. Examining The Paradox Of High Highdensity Lipoprotein And Elevated Cardiovascular Risk. *Journal of Thoracic Disease*. 10(1): 109-112
- Sirait, R. C., Tjahjono, K., & Setiawati, A. N. 2016) Pengaruh Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Kadar Mda Serum Tikus Sprague Dawley Setelah Diberikan Paparan Asap Rokok (Doctoral dissertation, Diponegoro University).
- Sudjadi, 1986, *Metode Pemisahan*, Kanisius, Yogyakarta.
- Suryawanshi, N. P., Bhutey, A. K., Nagdeote, A. N., Jadhav, A. A., & Manoorkar, G. S. 2006. Study Of Lipid Peroxide And Lipid Profile In Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 21(1), 126.
- Susilowati, R., Ainuzzakki, V., Nadif, M. R., & Diana, A. R. 2019. The Efficacy Of *Nigella sativa* Extracts To Reduce Cardiovascular Disease Risk In Diabetic Dyslipidemia. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2120, No. 1, p. 070020). AIP Publishing LLC.
- Susilowati, R., Ghazali, A., & A'yunin, N. Q. 2019. The Potential Of Black Cumin (*Nigella sativa*, L.) Seeds Extract To Prevent Polyphagia And Weight Loss In Rattus Norvegicus Of Diabetes Mellitus-Type 2. *El-Hayah*, 7(3), 119-125.
- Suwandi, J. F., Angraini, D. I., & Putri, S. D. 2019. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY): Diagnosa dan Tatalaksana. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 3(1), 226-231.
- Jalaluddin Al-Mahally & Jalaluddin As-Suyuthi. 1505. Tafsir Jalalain. https://drive.google.com/file/d/1tJVN4XFMwlzgNWGu4kLl17mq36Wt_Ajj/view. Diakses 21 Desember 2021.
- Ibnu Katsir. 1994. Tafsir Ibnu Katsir. Bogor: Pustaka Imam Asy-Syafi'i. https://archive.org/details/Tafsir_Ibnu_Katsir_Lengkap_114Juz/Tafsir%20Ibnu%20Katsir%201%20a/page/n4/mode/1up?view=theater&q=81. Diakses 21 Desember 2021.
- Tong, X., Xu, J., Lian, F., Yu, X., Zhao, Y., Xu, L., ... & Zhao, L. 2018. Structural Alteration Of Gut Microbiota During The Amelioration Of Human Type 2 Diabetes With Hyperlipidemia By Metformin And A Traditional Chinese Herbal Formula: A Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial. *MBio*, 9(3), e02392-17.
- Urakami, T. 2019. Maturity-Onset Diabetes Of The Young (MODY): Current Perspectives On Diagnosis And Treatment. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 12, 1047.
- Vanessa Fiorentino, T., Priolella, A., Zuo, P., & Folli, F. 2013. Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress And Its Role In Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases. *Current pharmaceutical design*, 19(32), 5695-5703.
- Vrieling, F., Ronacher, K., Kleynhans, L., Van Den Akker, E., Walzl, G., Ottenhoff, T. H., & Joosten, S. A. 2018. Patients With Concurrent Tuberculosis And

- Diabetes Have A Pro-Atherogenic Plasma Lipid Profile. *EBioMedicine*, 32, 192-200.
- Wardhani, H. K., Samhadi, M., & Sari, N. K. 2020. Pemisahan Magnesium Dari Dolomit Dengan Penambahan Asam Nitrat Dengan Proses Ekstraksi.
- Welz, A. N., Emberger-Klein, A., & Menrad, K. 2018. Why People Use Herbal Medicine: Insights From A Focus-Group Study In Germany. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 1-9.
- World Health Organization. 2019. Classification Of Diabetes Mellitus.
- Yadav, U. C., & Baquer, N. Z. 2014. Pharmacological Effects Of Trigonella Foenum-Graecum In Health And Disease. *Pharmaceutical biology*, 52(2), 243-254.
- Yuan, X., Ni, H., Chen, X., Feng, X., Wu, Q., & Chen, J. 2018. Identification Of Therapeutic Effect Of Glucagon-Like Peptide 1 In The Treatment Of STZ-Induced Diabetes Mellitus In Rats By Restoring The Balance Of Intestinal Flora. *Journal of cellular biochemistry*, 119(12), 10067-10074.
- Yulianti, S. 2006. *Sembuhkan penyakit dengan habbatussauda (jinten hitam)*. AgroMedia.

Lampiran 1. Alur Penelitian



Lampiran 2. Data Penelitian

Kelompok Perlakuan	Perlakuan	LDL (mg/DL)	HDL (mg/DL)	TG (mg/DL)
K- (Normal)	1	74.1	52.4	144.3
	2	58.6	33.0	134.4
	3	73.9	51.8	141.3
	4	60.1	43.5	134.1
	5	55.1	42.3	145.8
P0 (Induksi STZ)	1	96.5	42.4	158.8
	2	113.6	52.9	161.8
	3	109.1	51.3	156.6
	4	93.5	53.5	148.5
	5	94.6	41.3	148.9
P1 (<i>Nigella sativa</i>)	1	35.7	54.0	120.2
	2	56.8	50.7	130.7
	3	54.6	46.2	135.3
	4	30.7	41.8	142.9
	5	43.1	54.0	144.3
P2 (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	1	65.1	54.0	134.1
	2	72.5	45.1	133.8
	3	60.8	56.3	148.3
	4	54.0	54.6	136.9
	5	51.8	49.0	139.4
P3 (<i>Nigella sativa</i> dan <i>Trigonella foenum-graecum</i>)	1	62.4	46.2	135.6
	2	58.0	54.0	132.4
	3	55.7	47.9	140.8
	4	66.3	45.7	146.9
	5	66.3	50.1	130.3
P4 (Metformin)	1	87.9	46.2	147.7
	2	84.3	60.2	145.3
	3	72.3	61.2	128.3
	4	64.1	61.3	123.5
	5	76.3	65.2	133.2

Lampiran 3. Hasil Uji SPSS

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		LDL	HDL	TG
N		30	30	30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	68.260	50.270	140.147
	Std. Deviation	19.7196	7.0103	9.8557
Most Extreme Differences	Absolute	.140	.102	.111
	Positive	.140	.102	.111
	Negative	-.102	-.067	-.063
Test Statistic		.140	.102	.111
Asymp. Sig. (2-tailed)		.141 ^c	.200 ^{c,d}	.200 ^{c,d}

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
LDL	Based on Mean	1.140	5	24	.367
	Based on Median	.463	5	24	.800
	Based on Median and with adjusted df	.463	5	18.746	.799
	Based on trimmed mean	1.137	5	24	.368
HDL	Based on Mean	.789	5	24	.568
	Based on Median	.334	5	24	.887
	Based on Median and with adjusted df	.334	5	17.578	.885
	Based on trimmed mean	.748	5	24	.595
TG	Based on Mean	1.252	5	24	.317
	Based on Median	.755	5	24	.591
	Based on Median and with adjusted df	.755	5	19.915	.593
	Based on trimmed mean	1.220	5	24	.330

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
LDL	Between Groups	9354.508	5	1870.902	23.355	.000
	Within Groups	1922.544	24	80.106		
	Total	11277.052	29			
HDL	Between Groups	573.187	5	114.637	3.229	.023
	Within Groups	851.996	24	35.500		
	Total	1425.183	29			
TG	Between Groups	1401.151	5	280.230	4.751	.004
	Within Groups	1415.744	24	58.989		
	Total	2816.895	29			

LDL

Duncan^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.01		
		1	2	3
P1	5	44.180		
P2	5		60.840	
P3	5		61.740	
K(-)	5		64.360	
P4	5		76.980	
P0	5			101.460
Sig.		1.000	.014	1.000

HDL

Duncan^a

Sample	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
K(-)	5	44.600	
P0	5	48.280	
P3	5	48.780	
P1	5	49.340	
P2	5	51.800	51.800
P4	5		58.820
Sig.		.098	.075

TG

Duncan^a

Sample	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
P1	5	134.680	
P4	5	135.600	
P3	5	137.200	
P2	5	138.500	
K(-)	5	139.980	
P0	5		154.920
Sig.		.339	1.000

Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian

Gambar Pengamatan	Keterangan
	Kandang hewan coba
	Pengukuran kadar gula darah
	Penimbangan bahan kimia (STZ)

	Pembuatan obat untuk sonde
	Sonde hewan coba
	Determinasi pengambilan sampel hasil penelitian



Pengukuran kadar HDL

Lampiran 5. Bukti Konsultasi Pembimbing Biologi



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp (0341) 558933, Fax (0341) 558933

KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Riska Aisyah Rahmayanti Nur' Aini
NIM : 17620103
Program Studi : SI Biologi
Semester : Genap TA 2020/2021
Pembimbing : Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji *Nigella sativa* L. dan *Trigonella foenum-graceum* L. Terhadap Profil Lipid Serum Darah *Mus musculus* yang Diinduksi Streptozotocin

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1	01/02/2021	Konsultasi Judul Penelitian	
2	04/02/2021	Konsultasi Penanganan Hewan Coba dan Perijinan Laboratorium	
3	10/02/2021	Konsultasi Dosis Induksi	
4	15/02/2021	Bimbingan Proposal Skripsi	
5	19/03/2021	Konsultasi Bab III	
6	23/03/2021	Konsultasi Dosis Herbal dan Obat Standar	
7	09/04/2021	Revisi Bab III	
8	13/04/2021	Konsultasi Bab I & II	
9	21/04/2021	Revisi Bab I & II	
10	06/05/2021	Revisi Bab I, II, & III	
11	28/11/2021	Konsultasi Bab IV & V	
12	08/12/2021	Revisi Bab IV & V	

Pembimbing Skripsi,

Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si

NIP. 196711131994022001

Malang, 11 Mei 2021
Ketua Program Studi,

Dr. Evika Sandi Savitri, M.P
NIP. 197410182003122002

Lampiran 6. Bukti Konsultasi Pembimbing Agama



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
PROGRAM STUDI BIOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp. (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

KARTU KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Riska Aisyah Rahmayanti Nur'Aini
NIM : 17620103
Program Studi : S1 Biologi
Semester : Genap TA 2020/ 2021
Pembimbing : Mujahidin Ahmad, M.Sc
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Biji *Nigella sativa* L. dan *Trigonella foenum-graceum* L. Terhadap Profil Lipid Serum Darah *Mus musculus* yang Diinduksi Streptozotocin

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	19/02/2021	Bimbingan Integrasi Online	
2.	07/05/2021	Konsultasi Integrasi Al-Qur'an Proposal Skripsi Bab I dan II	
3.	11/05/2021	ACC Integrasi Al-Qur'an Proposal Skripsi Bab I dan II	
4.	28.11/2021	Konsultasi Integrasi Al-Qur'an Naskah Skripsi Bab IV	
5.	08/12/2021	ACC Integrasi Al-Qur'an Naskah Skripsi Bab IV	

Pembimbing Skripsi,

Mujahidin Ahmad, M.Sc
NIP. 198605122019031002

Malang, 11 Mei 2021
Ketua Program Studi,

Dr. Evika Sandi Savitri, M.P
NIP. 197410182003122002