

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80% BIJI JINTAN
HITAM (*Nigella Sativa L.*) INDONESIA TERHADAP
KADAR LDL-C DAN HDL-C SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI

Oleh:
VIKKI AINUZZAKKI
NIM. 12620032



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

2016

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80% BIJI JINTAN
HITAM (*Nigella Sativa L.*) INDONESIA TERHADAP
KADAR LDL-C DAN HDL-C SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI

**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)**

**Oleh:
VIKKI AINUZZAKKI
NIM. 12620042 / S-1**

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

2016

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80% BIJI JINTAN
HITAM (*Nigella Sativa* L.) INDONESIA TERHADAP
KADAR LDL-C DAN HDL-C SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI

Oleh:
VIKKI AINUZZAKKI
NIM. 12620032

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji

Tanggal:

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 19671113 199402 2 001

Umaiyatus Syarifah, M.A
NIP. 19820925 200901 2 005

Mengetahui,

Ketua Jurusan Biologi



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

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 80% BIJI JINTAN
HITAM (*Nigella Sativa* L.) INDONESIA TERHADAP
KADAR LDL-C DAN HDL-C SERUM TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2**

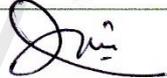
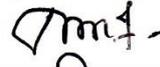
SKRIPSI

Oleh:

**VIKKI AINUZZAKKI
NIM. 12620032**

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

Tanggal: 27 Juni 2016

Penguji Utama	Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si NIP. 19710919 200003 2 001	
Ketua Penguji	dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed NIP. 19831024 201101 2 007	
Sekretaris Penguji	Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si NIP. 19671113 199402 2 001	
Anggota Penguji	Umayyatus Syarifah, M.A NIP. 19820925 200901 2 005	

**Mengetahui,
Ketua Jurusan Biologi**



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Vikki Ainuzzakki
NIM : 12620032
Jurusan : Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia Terhadap Kadar LDL-C dan HDL-C Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus Tipe 2

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

Malang, 20 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,



Vikki Ainuzzakki

NIM. 12620032

MOTTO

أَدْعُ إِلَى سَبِيلِ رَبِّكَ بِالْحِكْمَةِ وَالْمَوْعِظَةِ الْحَسَنَةِ وَجَدِلْهُمْ بِالَّتِي هِيَ أَحْسَنُ إِنَّ

رَبَّكَ هُوَ أَعْلَمُ بِمَنْ ضَلَّ عَنْ سَبِيلِهِ ۗ وَهُوَ أَعْلَمُ بِالْمُهْتَدِينَ ﴿١٢٥﴾

Artinya: “Serulah (manusia) kepada jalan Tuhan-mu dengan hikmah dan pelajaran yang baik dan bantahlah mereka dengan cara yang baik. Sesungguhnya Tuhanmu Dialah yang lebih mengetahui tentang siapa yang tersesat dari jalan-Nya dan Dialah yang lebih mengetahui orang-orang yang mendapat petunjuk” (Q.S An-Nahl: 125).

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis bisa sampai di titik ini dan menyelesaikan karya tulis ini. Shalawat dan salam semoga selalu terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang dengan ajarannya mampu menginspirasi terciptanya karya tulis ini.

Karya tulis sederhana ini kupersembahkan untuk semua yang telah terlibat dalam perjalanan kehidupanku, meluangkan waktunya untukku dan menjadi teladanku

1. Ayah, Ahmad Rifa'i dan Ibu Indrayati, sebagai tanda bakti, hormat dan terima kasihku, karena selau memberikan yang terbaik dan menjadi teladan terbaik dalam setiap lini kehidupanku, yang sebenarnya tentu jasa mereka jauh lebih dari itu.
2. Saudara kembarku Alfin Dzauzakki yang dengan semboyannya "Mangkaneh, Think Smart" yang selalu terucap dengan mimik muka yang menjengkelkan ketika aku melakukan kesalahan, tetapi dengan itu selalu membuatku termotivasi untuk jauh melampauinya dalam bidangku sendiri dan tentu saja demi membungkam rapat mulutnya.
3. Adik perempuanku, Diana Kholida, satu-satunya perempuan jagoan dan kebanggaan ayah dan ibu, semoga karya tulis ini dapat menjadi rujukan dalam menentukan pilihannya setelah menyelesaikan jenjang pendidikan wajib.
4. Keluarga besar dari ayah dan ibu, kakek, nenek, paman, bibi dan sepupu-sepupuku yang telah memberi dorongan dan nasihat-nasihat yang baik dalam menentukan setiap keputusanku (saya cucu ke-5 dari yang untuk sementara 26 cucu dan 11 cicit).
5. Teruntuk Nadia Anisah Tahani, kupersembahkan karya tulis ini sebagai tanda keseriusanku dengan menyelesaikan studi ini tempat waktu, dan semoga rencana-rencana kita selanjutnya juga tercapai tepat pada waktunya, amin, sabar ya.
6. Dosen pembimbing, Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si dan Umayatus Syarifah M.A., yang telah sabar membimbing penulis dan memberikan masukan hingga terselesaikannya karya tulis ini.
7. Laboran laboratorium fisiologi hewan dan biosistem M. Basyarudin, M.Si yang dengan sabar dan telaten membantu penyusunan karya tulis ini baik dengan waktu, tenaga dan pemikiran yang sangat membantu.

8. Tim penelitian DM 2 dengan ketua merangkap pembimbing, Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si dan dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed dan juga rekan setim, Ahmad Ghazali, Rizqon Nadhif, Amalia Rizka Diana, Nailirohmah Hidayatin yang mengizinkan penulis ikut bergabung dan berjuang bersama-sama.
9. Segenap keluarga besar Biologi UIN Malang angkatan 2012, terima kasih atas kebersamaanya selama 4 tahun ini, bersama kalian aku belajar, bersama kalian aku berkembang.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia Terhadap Kadar LDL-C dan HDL-C Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus Tipe 2”. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya.

Selanjutnya penulis haturkan ucapan terima kasih seiring doa dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terimakasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Mudjia Rahardjo, M.Si, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P, selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si, selaku dosen pembimbing Jurusan Biologi yang telah sabar memberikan bimbingan, arahan dan waktu selama perkuliahan serta dalam membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

5. Umaiatus Syarifah, M.A, sebagai dosen pembimbing integrasi sains dan agama yang telah memberikan pengarahan dalam mengintegrasikan sains dari prespektif Islam sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si dan dr. Nur Laili Susanti, M.Biomed, sebagai dosen penguji yang telah memberikan saran terbaik dan kritik yang membangun.
7. Segenap Civitas akademika Jurusan Biologi, terutama seluruh Bapak/ Ibu dosen, terimakasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
8. Ayah dan Ibu serta keluarga besar yang menjadi penyemangat serta motivasi kepada penulis sampai saat ini.
9. Seluruh teman-teman Biologi angkatan 2012, khususnya teman 1 tim penelitian yang berjuang bersama-sama untuk mencapai kesuksesan yang diimpikan.
10. Semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa moril maupun materiil.

Penulis berharap semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca pada umumnya serta menambah khasanah ilmu pengetahuan. *Aamiin Ya Rabbal Alamiin.*

Waasalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 20 Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRANN	xvi
ABSTRAK	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	10
1.3 Tujuan.....	10
1.4 Hipotesis.....	11
1.5 Manfaat Penelitian.....	11
1.6 Batasan Masalah.....	11
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2.....	12
2.1.1. Definisi.....	12
2.1.2 Patofisiologi.....	12
2.1.3. Etiologi.....	14
2.2 Dislipidemia Diabetik.....	15
2.2.1 Definisi.....	15
2.2.2 Klasifikasi Dislipidemia.....	17
2.2.3 Penyebab Dislipidemia.....	17
2.3 Diet Tinggi Lemak.....	18
2.4 Lipid dan Pengaturannya	20
2.4.1. Definisi.....	20
2.4.2 Fosfolipid.....	21
2.4.3 Trigliserida.....	22
2.4.4 Kolesterol.....	22
2.4.5 Asam lemak	23
2.4.6 Lipoprotein.....	24
2.4.6.1 Low Density Lipoprotein (LDL).....	24
2.4.6.2 High Density Lipoprotein (HDL).....	26
2.4.6.3 Kilomikron.....	27
2.4.6.4 Very Low Density Lipoprotein (VLDL).....	28
2.4.6.5 Apoprotein.....	29

2.4.7	Metabolisme Lipid.....	29
2.4.8	Transportasi Lipid.....	30
2.5	Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe II.....	32
2.6	Jintan Hitam.....	33
2.6.1	Deskripsi.....	33
2.6.2	Taksonomi Tanaman.....	34
2.6.3	Morfologi Tanaman.....	34
2.6.4	Kandungan Kimia.....	37
2.6.5	Efek Farmakologis Jinten Hitam.....	39
2.6.6	Minyak Jinten Hitam sebagai Antidiabetik	40
2.7	Metformin.....	43
2.7.1	Definisi.....	43
2.7.2	Mekanisme kerja metformin.....	43
BAB III METODE PENELITIAN.....		46
3.1	Rancangan Penelitian.....	46
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	46
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	46
3.4	Variabel Penelitian.....	47
3.5	Definisi Operasional Variabel Penelitian	47
3.6	Alat dan Bahan Penelitian.....	48
3.6.1	Alat.....	48
3.6.2	Bahan.....	49
3.7	Waktu Pelaksanaan Prosedur Penelitian.....	49
3.8	Prosedur Penelitian.....	49
3.8.1	Aklimatisasi Hewan Coba.....	49
3.8.2	Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe II.....	50
3.8.2.1	Pembuatan Larutan streptozotocin (STZ) 30 mg/Kg BB.....	51
3.8.2.2	Pembuatan Pakan Diet Tinggi Lemak.....	52
3.8.3	Pemberian Terapi Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam Indonesia (Nigella sativa L.).....	52
3.8.3.1	Prosedur Pemberian Terapi	52
3.8.3.2	Pembuatan Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (Nigella sativa L.) Indonesia.....	53
3.8.3.3	Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%.....	54
3.8.3.4	Penentuan Dosis metformin.....	54
3.8.4	Pengukuran kadar HDL dan LDL.....	54
3.9	Analisis Statistik.....	56
BAB VI HASIL DAN PEMBAHASAN.....		57
4.1	Hasil Penelitian.....	57
4.1.1	Kadar HDL-C.....	57
4.1.2	Kadar LDL-C.....	60
4.2	Pembahasan.....	63
4.3	Kajian Keislaman.....	80

BAB V PENUTUP	83
5.1 Kesimpulan.....	83
5.2 Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN	90



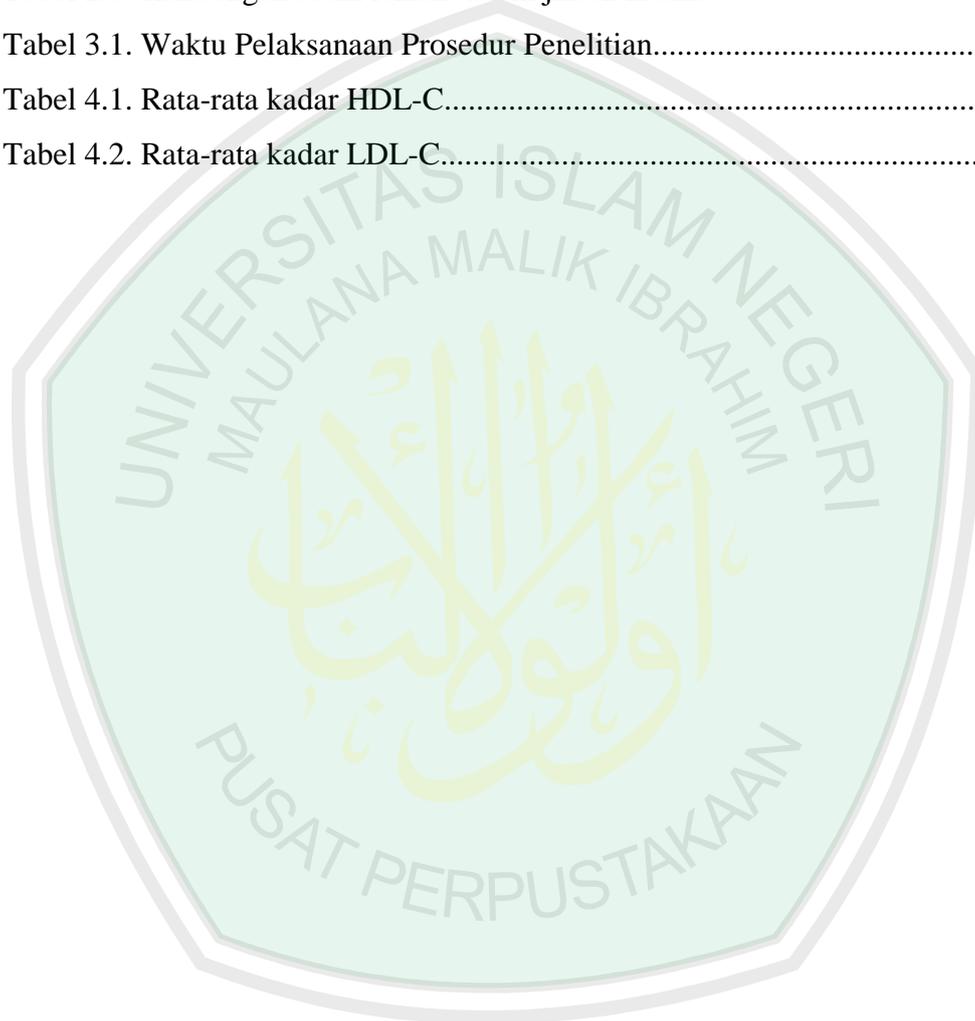
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme diet tinggi lemak menjadi dislipidemia.....	20
Gambar 2.2. Gambar Jintan Hitam.....	33
Gambar 2.3. Struktur kimia <i>thymoquinone</i>	41
Gambar 4.1. Grafik rata-rata kadar HDL-C.....	59
Gambar 4.2. Grafik rata-rata kadar LDL-C.....	62



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Acuan kadar kolesterol manusia.....	16
Tabel 2.2. Kadar dari beberapa jenis lipid berdasarkan penyakit yang diderita....	19
Tabel 2.3. Kandungan asam lemak dalam jinten hitam.....	37
Tabel 3.1. Waktu Pelaksanaan Prosedur Penelitian.....	49
Tabel 4.1. Rata-rata kadar HDL-C.....	57
Tabel 4.2. Rata-rata kadar LDL-C.....	60



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kerangka konsep penelitian.....	90
Lampiran 2. Alur Penelitian.....	91
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	92
Lampiran 4. Data Pengukuran Kadar LDL-C dan HDL-C.....	95
Lampiran 5. Hasil Analisis ANOVA Rata-rata Kadar HDL-C dan LDL-C.....	96
Lampiran 6. Penentuan dan Perhitungan Dosis.....	102



ABSTRAK

Ainuzzakki, Vikki, 2016. **Pengaruh Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia Terhadap Kadar LDL-C Dan HDL-C Serum Tikus (*Rattus novergicus*) Model Diabetes Mellitus Tipe 2**. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Retno Susilowati, M.Si .(II) Umayyatus Syarifah, M.A.

Kata kunci: Biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia, Diabetes mellitus tipe II, Kolesterol-LDL, Kolesterol-HDL.

Diabetes mellitus tipe 2 (DM 2) merupakan gangguan metabolik kronik yang terjadi ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Salah satu komplikasi yang muncul akibat DM 2 adalah dislipidemia yang ditandai dengan kenaikan kadar kolesterol-LDL dan penurunan kadar kolesterol-HDL darah. Ekstrak biji jintan hitam Indonesia mengandung sejumlah bahan aktif antara lain *thymoquinone*, tanin dan vitamin C yang mampu berperan sebagai antidiabetik serta asam linoleat (PUFA) yang mampu berperan sebagai antidislipidemi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek terapi ekstrak biji jintan hitam Indonesia terhadap kadar kolesterol-LDL dan HDL serum tikus model diabetes mellitus tipe 2.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan rancangan acak lengkap (RAL), sampel terdiri dari 24 tikus wistar jantan (*Rattus novergicus*) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah K(-) (tikus sehat); K(+) (DM 2, metformin 45 mg/kg BB) dan 4 perlakuan ekstrak biji jintan hitam Indonesia yaitu K1 (DM 2, dosis 0 mg/kg BB); K2 (DM 2, dosis 24 mg/kg BB); K3 (DM 2, dosis 48 mg/kg BB); dan K4 (DM 2, dosis 72 mg/kg BB). Untuk mengukur kadar kolestrol-LDL digunakan metode *direct homogenous assay* menggunakan *reagent* dari Cobas sedangkan untuk mengukur kadar kolesterol-HDL menggunakan *reagent* dari BioSystems dengan metode serupa. Data di uji dengan ANOVA satu jalur dan dilanjutkan uji DMRT 5%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari uji ANOVA diperoleh $p < 0,05$. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak biji jintan hitam Indonesia terhadap kadar kolesterol-LDL dan HDL serum tikus. Dosis pemberian ekstrak biji jintan hitam Indonesia yang paling efektif untuk meningkatkan kadar kolesterol-HDL dan menurunkan kadar kolesterol-LDL adalah pada dosis 48 mg/Kg BB dengan pengaruh yang sangat nyata terhadap kadar kolesterol-HDL. Dosis 72 mg/Kg BB cukup efektif untuk menaikkan kadar kolesterol-HDL, tetapi tidak lebih baik untuk menurunkan kadar kolesterol-LDL dibanding dosis 24 mg/Kg BB.

ABSTRACT

Ainuzzakki, Vikki, 2016. **The Effect of Ethanol 80% Extract of Inonesia Black Cumin Seed (*Nigella sativa* L.) to LDL-C and HDL-C Level Serum Rat (*Rattus novergicus*) in Diabetes Mellitus Type 2 Model.** Thesis. Biology Department Science and Technology Faculty State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisors: (I) Dr. Retno Susilowati, M.Si. (II) Umaiatus Syarifah, M.A.

Key words: Indonesia black cumin (*Nigella sativa* L.) seed, diabetes mellitus type II, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol.

Diabetes mellitus type 2 (DM 2) is cronic metabolic distruction which happened when human body can not use insulin hormone effectively inside their body. One of the complication that come because of DM 2 is dyslipidemia. It is signed by increasing LDL-cholesterol and decreasing HDL –cholesterol level in blood. Extract of Indonesia black cumin (*Nigella satva* L.) contain many kind of active matterial, such as: thymoquinone, tanin, vitamin C, and linoleic acid (PUFA). Tymoquinone, tanin, and vitamin C play an important role as an antidiabetic, PUFA as an antidyslipidemia. Purpose of this research is knowing the effect of Indonesia black cumin seed therapy to LDL-cholesterol and HDL-cholesterol rat blood in diabetes mellitus type 2 model.

This research is an experimental reseach. It use completely randomized design (CRD). Sample consist of 24 male wistar rat (*Rattus novergicus*) with 6 treatments and 4 repetitions. Treatments which use are K(-) (health rat); K(+) (DM 2, metformin 45 mg/kg BW) dan 4 treatments of Indonesia black cumin seed extract are K1 (DM 2, dose 0 mg/kg BW); K2 (DM 2, dose 24 mg/kg BW); K3 (DM 2, dose 48 mg/kg BW); and K4 (DM 2, dose 72 mg/kg BW). Measuring LDL-cholesterol level is done by direct homogenous assay method, with reagent from “Cobas”. Measuring HDL-cholesterol use reagent from “BioSystems” with the same method. Data is analyzed by one way ANOVA and Ducan Multiple Range Test (DMRT) 5%.

Result of research from one-way ANOVA test showed significancy which gotten is $p < 0,05$. There is an effect of Indonesian black cumin seed extract to LDL-cholesterol and HDL-cholesterol level in rat blood. Dose of Indonesia black cumin seed which most effective to decrease LDL-cholesterol and increase HDL-cholesterol level is at 48 mg/Kg BW dose. It obviously influent to HDL-cholesterol. Dose in 72 mg/Kg BW is effective enough to increase HDL-cholesterol. But, it is not better to decrease LDL-cholesterol level if it is compared with 24 mg/Kg BW dose.

ملخص البحث

عين الرّكي، فقي. 2016. تأثير خلاصة ايتانول 80 % حبة الكمون الأسود (*Nigella Sativa L.*) للإندونيسيا على درجة LDL-C و HDL-C مضل الفأر (*Rattus novergicus*) بنموذج الدياتيتس (داء السكري) في الشكل الثاني (2 DM). البحث الجامعي. قسم علم الحياة. كلية العلوم والتكنولوجيا. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة 1: الدكتور الحاج ريتنو سوسيلواتي الماجستير. المشرفة 2: أماتية الشريفة الماجستير.

الكلمة الرئيسية: حبة الكمون الأسود (*Nigella Sativa L.*) للإندونيسيا، والدياتيتس (داء السكري) في الشكل الثاني، كولسترول-LDL، وكولسترول-HDL.

كان الدياتيتس (داء السكري) في الشكل الثاني من اضطراب البدن الداخلي المزمن الذي يقع لما يستخدم البدن الدواء المنتج غير فعالية. من أحد أسباب الظاهرة بسبب الدياتيتس في الشكل الثاني هو اضطراب شحوم الدم (*dislipidemia*) المدلول بزيادة درجة كولسترول-HDL في الدم. يشمل في خلاصة حبة الكمون الأسود للإندونيسيا بعض المكونات النشطة وهي *thymoquinone*، ودباغ *tanin*، وفيتامين ج كمضاد الدياتيتس، وحمض اللينوليك (PUFA) كمضاد اضطراب شحوم الدم. يهدف هذا البحث لمعرفة تأثير مستعمل خلاصة حبة الكمون الأسود للإندونيسيا على درجة LDL-C و HDL-C مضل الفأر بنموذج الدياتيتس في الشكل الثاني.

كان هذا البحث التجريبي المستخدم تصميم العشوائي الكامل، وأما العينات تتكون من 24 فأرا الويستر الذكور (*Rattus novergicus*) بسبب اختبارات وأربعة تكرارات. كانت الاختبارات المستخدمة هي (-)K الفأر الصحة؛ و (+)K (2 DM)، ميتفورمين 45 ملليجرام/كيلوجرام (BB) و أربعة اختبارات في خلاصة حبة الكمون الأسود للإندونيسيا وهي K1 (2 DM)، جرعة 0 ملليجرام/كيلوجرام (BB)؛ K2 (2 DM)، جرعة 24 ملليجرام/كيلوجرام (BB)؛ K3 (2 DM)، جرعة 48 ملليجرام/كيلوجرام (BB)؛ K4 (2 DM)، جرعة 72 ملليجرام/كيلوجرام (BB). ولكيل درجة كولسترول-HDL يستخدم منهج *direct homogenous assay* ويستخدم *reagent* من النظام الحيوي وبالمنهج المثل. تُجرّب البيانات بـ *one way ANOVA* ثم بتجرب DMRT.

كانت نتائج البحث تدل على أن من تجرب ANOVA يعني $P < 0,05$. تدل هذه النتيجة على أن وجود تأثير في إعطاء حبة الكمون الأسود للإندونيسيا على درجة LDL-C و HDL-C مضل الفأر. وأما الجرعة الفعالية هي 48 ملليجرام/كيلوجرام BB بالتأثير المبين على ازداد كولسترول-HDL ولنقص درجة كولسترول-LDL. وأما جرعة 72 ملليجرام/كيلوجرام BB فعالية ل ازداد كولسترول-HDL ولكنها لنقص درجة كولسترول-LDL غير أحسن من جرعة 24 ملليجرام/كيلوجرام BB.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sesungguhnya apa yang telah diciptakan Allah Swt mempunyai hikmah yang amat besar bagi setiap makhluk-Nya di bumi, hal itu pula sebagai bukti kebesaran dan kekuasaan-Nya, sehingga umat-Nya di dunia harus terus berusaha menggali dan berpikir dalam memanfaatkan ciptaan-Nya agar dapat bermanfaat bagi kehidupan manusia. Kitab suci al-Quran adalah kalamullah sebagai jalan hidup bagi kaum Muslimin dan memiliki otoritas tertinggi sebagai dasar penentuan hukum dan tatacara berperilaku bagi kaum Muslimin. Dalam al-Quran juga dijelaskan bahwa terdapat beberapa bukti nyata akan kebesaran dan kekuasaan Allah Swt di dunia yang dapat dibuktikan oleh hambanya yang mau berpikir dan mempelajari apa yang sudah diberikan Allah Swt. Dalam Surat Al-A'raf (7): 31 Allah Swt berfirman:

يٰۤاٰدَمُ خُذْ زِيْنَتَكَ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَشَرِبُوْا وَّلَا تُسْرِفُوْا ۗ اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ ﴿٣١﴾

Artinya: “Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di Setiap (memasuki) mesjid, Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.”

Kata (وَكُلُّوا) berarti “makan”, kata (وَأَشْرَبُوا) “minumlah”, sedangkan kata (وَلَا تُسْرِفُوا) berarti “janganlah berlebih-lebihan”. Menurut Ibnu Katsir, ayat tersebut memiliki makna, “Jangan berlebih-lebihan dalam makanan karena ada padanya mudharat terhadap akal dan badan” (Ghoffar, 2007). Allah Swt secara lugas

mempersilahkan kita untuk mengkonsumsi makanan dan minuman untuk meningkatkan kualitas ibadah kita, tetapi dalam hal tersebut Allah Swt melarang kita untuk melakukannya secara berlebihan karena Allah Swt tidak menyukai sifat tersebut. Ayat ini dapat juga diartikan bahwa Allah Swt melarang kita mengkonsumsi makanan melampaui batas yang dibutuhkan oleh tubuh dan jangan pula melampaui batas-batas makanan yang diharamkan.

Ayat ini pun terbukti dengan semakin berkembangnya zaman yang turut mempengaruhi perkembangan pola hidup manusia yang beragam, dikatakan beragam karena ada yang memiliki dampak positif dan negatif bagi manusia. Salah satu dampak negatif dari perkembangan zaman yaitu munculnya perilaku serba instan yang mengakibatkan pola hidup tak sehat, seperti jarang olahraga, perilaku makan tidak terkontrol dan melebihi kapasitas yang dibutuhkan tubuh, dan sering mengkonsumsi makanan berlemak namun minim akan nutrisi. Pola hidup demikian dapat menimbulkan terjadinya obesitas yang dapat berujung berbagai penyakit gangguan metabolik seperti diabetes mellitus, pada beberapa kasus juga bisa menyebabkan komplikasi seperti dislipidemia akibat lipolisis yang jika tidak segera ditangani dapat memunculkan aterosklerosis.

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik kronik yang terjadi ketika pankreas memproduksi insulin cukup atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes mellitus digolongkan menjadi 2 yaitu diabetes mellitus tipe 1 (*insulin dependent*) dan diabetes

mellitus tipe 2 (*non-insulin dependent*). Hiperglikemia merupakan efek umum dari kondisi diabetes mellitus yang tidak terkontrol.

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif yang termasuk dalam sepuluh besar penyakit di Indonesia. Perkiraan terakhir menunjukkan ada 171 juta orang di dunia menderita diabetes pada tahun 2000 dan diproyeksikan meningkat menjadi 366 juta pada 2030 (WHO, 2006). Estimasi prevalensi DM pada usia dewasa (20-79 tahun) pada tahun 2010 sebanyak 6,4% atau 285 juta orang dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada tahun 2030 (Shaw dkk., 2010).

Prevalensi DM tipe 2 terus meningkat pada tahun 2020, dimana jumlah penderita DM tipe 2 diperkirakan mencapai 250 juta orang di seluruh dunia (Shulman, 2000). Berdasarkan estimasi epidemiologi bahwa DM di Indonesia menempati urutan ke-9 dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan meningkat menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Shaw dkk., 2010).

Menurut Setiawan dan Suhartono (2005), diabetes mellitus merupakan salah satu kelainan metabolik yang dapat menimbulkan komplikasi vaskular dan nonvaskular. Salah satu hipotesis penyebab munculnya berbagai komplikasi tersebut adalah stres oksidatif. Pada penderita diabetes, metabolisme yang terganggu dapat menimbulkan kelebihan radikal bebas (Tjay dan Rahardja, 2002).

Salah satu komplikasi yang muncul pada penderita diabetes mellitus adalah dislipidemia. Dislipidemia adalah keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida > 250 mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma

insulin dengan rendahnya HDL (< 35 mg/dl) sering didapat pada pasien Diabetes (Fatimah, 2015).

Pada pasien penderita DM juga mengalami abnormalitas metabolisme lipid. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL. Pada penderita DM aktivitas pemecahan lemak (lipolisis) berada dalam kondisi tidak terkendali sehingga menyebabkan tingginya kadar asam lemak bebas, trigliserida (hipertrigliseridaemia) dan kolesterol (hiperkolesterolemia) yang memicu resiko komplikasi penyakit kardiovaskuler seperti, atherosklerosis, hipertensi, dan serangan jantung (Hermawan, 2004).

Akumulasi asam lemak bebas yang berlebihan membuat kompetisi oksidasi antara asam lemak dan glukosa untuk mengalami oksidasi, dimana oksidasi asam lemak lebih banyak terjadi. Hal ini lambat laun menyebabkan penurunan penyerapan glukosa menuju sel, sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (Dewi, 2007; Kahn dan Flier, 2000; Randle, 1998; Shulman, 2000). Peningkatan asam lemak bebas yang berasal dari jaringan adiposa mengakibatkan proses lipolisis dan mengalami metabolisme non-oksidatif menjadi *ceramide* yang toksik terhadap sel β , sehingga terjadi apoptosis. Hiperglikemik yang berlangsung lama menyebabkan terjadinya peningkatan stres oksidatif, IL-1 β dan NF-kB mengakibatkan peningkatan apoptosis sel β sehingga terjadi kegagalan fungsi sel β pulau Langerhans (Yaman, 2012).

Penelitian terdahulu juga telah membuktikan bahwa stres oksidatif menjadi dasar patomekanisme dari resisten insulin dan DM tipe 2 (Depkes RI, 2005;

Suherman, 2007). Kebanyakan DM tipe 2 resisten insulin terjadi pada pasien yang memiliki kadar asam lemak plasma tinggi yang biasa terjadi pada pasien obesitas (Depkes RI, 2005; Suherman, 2007). Metabolisme asam lemak bebas yang menghasilkan ROS mengakibatkan transpor glukosa ke dalam sel menurun, sehingga secara langsung dapat mempengaruhi aktivitas GLUT-4 (Shulman, 2000).

Kelainan pada fraksi lipid ini memunculkan niat peneliti untuk mengamati hasil pembentukan asam lemak bebas yang berlebihan, khususnya kadar kolesterol HDL dan LDL pada penderita diabetes mellitus tipe 2, baik setelah dan sesudah diberi terapi, mengingat kadar kolesterol HDL dan LDL ini merupakan tolak ukur yang sangat penting untuk mengetahui seberapa parah kelainan metabolisme glukosa dan lipid pada penderita diabetes mellitus tipe 2 sehingga bisa menimbulkan dislipidemia.

Ketika kita berbicara penyakit pasti kita juga membahas obatnya, Imam Muslim merekam sebuah hadits dari Jabir bin ‘Abdullah *radhiyallahu ‘anhu*, dari Rasulullah Saw, bahwasannya beliau bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: “Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu wa Ta’ala.” (HR. Muslim: 5705).

Pada hadits di atas Nabi Saw mengaitkan kesembuhan dengan ketepatan (kecocokan) obat dengan penyakit. Ketepatan yang dimaksud adalah dalam hal jenis obat yang dipakai haruslah obat yang bisa diterima fisik manusia, dosis yang

digunakan, dan ketepatan waktu pengobatan. Bila pengobatan tepat dalam segala aspeknya, pasti dengan izin Allah kesembuhan akan diperoleh.

Beberapa ayat dalam al-Quran dan hadist menyebutkan mengenai bahan alam yang dapat digunakan dalam pengobatan, antara lain: sitrun, beras, beras ketan, semangka, kurma, telur, bawang merah, buah ara, gandum, bawang putih, jinten hitam, cuka, daun kemangi, buah delima, minyak zaitun, jahe, kayu siwak, minyak samin, ikan, sayur rebus, kacang kedelai, pisang, mayang, anggur, madu, kayu cendana, kacang adas, mentimun, lada hitam, susu, air, kesturi, garam, dan labu (Al-Jauziyah, 2008).

Saat ini WHO mendukung dan merekomendasikan konsep *back to nature* menggunakan obat tradisional (herbal) dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker (Widyawati, 2007). WHO juga mendukung upaya-upaya dalam peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional. Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern. Hal ini dikarenakan obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern (Sari, 2006).

Perkembangan pengobatan pada beberapa tahun terakhir mulai tertarik untuk mengembangkan obat dari tanaman herbal, salah satu di antaranya adalah *Nigella sativa*, atau yang lazim dikenal dengan jintan hitam, *black cumin*, *black seed* ataupun *habbatussaudah*.

Terapi DM diberikan kepada penderita dengan target minimal dapat menurunkan kadar glukosa darah menjadi normal dan diharapkan dapat

mengurangi resiko komplikasi kardiovaskuler. Untuk mencapai tujuan tersebut, dikembangkan terapi DM komprehensif yang tidak hanya mengendalikan metabolisme glukosa tetapi juga metabolisme lemak. Penelitian dan pengembangan terapi DM harus mencakup dua aspek metabolisme tersebut (Saravanan dan Pari, 2003).

Efek antioksidan diharapkan dapat menghambat peningkatan stres oksidatif dan apoptosis sel β dapat dihambat (De Fronzo, 2008 *cit* Yaman, 2012). Oleh karena itu, penderita diabetes memerlukan asupan antioksidan untuk meredam peningkatan radikal bebas akibat hiperglikemia. Penggunaan obat tradisional atau obat herbal telah lama dipraktikkan di seluruh dunia, baik di negara berkembang maupun negara maju. Burits dan Bucar (2000) menguji minyak esensial dari jintan hitam dan memperoleh senyawa *carvacrol*, *t-anethole*, *4-terpineol*, dan *thymoquinone* yang berperan sebagai penangkal radikal bebas.

Kandungan kimia *Nigella sativa* terdiri atas asam amino, protein, karbohidrat, minyak atsiri, alkaloid, saponin, dan berbagai kandungan lain. Jintan hitam juga mengandung asam lemak, terutama asam lemak esensial tak jenuh (*linoleic acid* dan *linolenic acid*). Asam lemak esensial terdiri dari alfa-*linolenic acid* (Omega-3) dan *linoleic acid* (Omega-6) sebagai pembentuk sel.

Jinten hitam diketahui mempunyai banyak efek farmakologis seperti antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antimikroba, antihelmentik, antikanker, diuretik, bronkodilator, immunostimulator, hepatoprotektor, renoprotektor, antidiare, antidiabetes (efek hipoglikemik), antihipertensi, spasmolitik, dan antioksidan (Yulianti dan Junaedi, 2006).

Jinten hitam mempunyai efek hipoglikemik karena mempunyai kandungan MUFA dan PUFA yang tinggi. Diet dengan tinggi MUFA dan PUFA dapat memperbaiki metabolisme glukosa dan menurunkan resistensi insulin (Astrup, 2008). Di samping itu, thymoquinone dan kombinasi senyawa-senyawa lain dalam jinten hitam dapat meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan tubuh dan memperbaiki kerusakan sel β pankreas sehingga meningkatkan sekresi insulin (Kanter, 2003; Benhaddou-Andaloussi et al, 2008). Dengan demikian, jinten hitam diharapkan mampu menormalkan kadar LDL (*low density lipoprotein*) dan HDL (*high density lipoprotein*) pada penderita diabetes melitus tipe II.

Namun, penelitian tentang efek hipoglikemik jinten hitam memperlihatkan hasil yang kontradiktif. Hawsawi (2001) menyebutkan bahwa penelitian yang dilakukan oleh Al-Awadi et al (1985) menunjukkan adanya penurunan glukosa darah yang signifikan pada pemberian campuran tanaman yang mengandung jinten hitam baik pada tikus normal maupun tikus diabetes akibat induksi streptozotosin. Hawsawi (2001) juga menyebutkan bahwa penelitian yang dilakukan El-Naggar dan El-Deib (1992) menunjukkan bahwa pemberian bubuk jinten hitam peroral memperlihatkan hasil yang tidak signifikan pada penurunan glukosa darah pada tikus normal dan tikus diabetes akibat induksi aloksan. Atas dasar kasus tersebut peneliti memilih menggunakan metoda lain dalam upaya mendapatkan manfaat yang maksimal dari biji jintan hitam untuk terapi diabetes mellitus yaitu dengan metode ekstraksi.

Dalam penelitian ini diharapkan senyawa antioksidan dalam biji jintan hitam dapat membantu memperbaiki dan menekan penyebab-penyebab munculnya

diabetes mellitus, oleh karena itu dalam penggunaan biji jintan hitam perlu digunakan pelarut yang dapat memaksimalkan hasil antioksidan dan senyawa antidiabetik lain yang didapat ketika ekstraksi dilakukan, adapun dalam penelitian ini peneliti memilih pelarut etanol 80%. Konsentrasi tersebut dipilih berdasarkan pertimbangan dari beberapa hasil penelitian.

Hasil penelitian Arista (2013) menggambarkan hasil ekstrak etanol 80% daun katuk memberikan nilai EC 50 yang lebih rendah dibanding ekstrak etanol 96%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 80% lebih baik sebagai peredam radikal bebas dibandingkan ekstrak etanol 96% daun katuk yang mana menunjukkan bahwa ada kemungkinan senyawa yang berperan sebagai antioksidan lebih bersifat polar sehingga lebih banyak terekstrak pada pelarut etanol 80%. Proses ekstraksi biji jintan hitam dengan pelarut etanol 80% dapat membuat kandungan dari biji jintan hitam terekstrak lebih banyak. Kandungan antioksidan dan asam lemak tidak jenuh yang tinggi dalam biji jintan hitam membuat tanaman ini potensial sebagai terapi untuk pengobatan penyakit DM 2 dengan karakteristik hiperglikemia (Tsalisavrina, 2006).

Berdasarkan ayat dan hadist di atas serta adanya permasalahan perbedaan beberapa hasil penelitian yang berbeda, penulis tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) terhadap kadar kolesterol-LDL dan kolesterol-HDL pada tikus (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus tipe II. Diharapkan dengan terapi pemberian ekstrak etanol 80% jintan hitam, minimal dapat mengurangi abnormalitas metabolisme glukosa dan lipid pada penderita dislipidemia yang disebabkan diabetes mellitus tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa*) Indonesia terhadap kadar LDL (*low density lipoprotein*) dan HDL (*high density lipoprotein*) darah tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2 ?
2. Berapa dosis pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa*) Indonesia yang paling efektif mengontrol kadar LDL (*low density lipoprotein*) dan HDL (*high density lipoprotein*) tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2 ?

1.3. Tujuan

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

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia terhadap kadar LDL (*low density lipoprotein*) dan HDL (*high density lipoprotein*) darah tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2.
2. Berapa dosis pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia yang paling efektif mengontrol kadar LDL (*low density lipoprotein*) dan HDL (*high density lipoprotein*) tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2.

1.4 Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) mampu menurunkan kadar kolesterol-LDL dan menaikkan kolesterol-HDL serum darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes mellitus tipe 2.

1.5 Manfaat Penelitian

1) Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang efek antidiabetik minyak jintan hitam pada penderita diabetes mellitus tipe 2 resistensi insulin.

2) Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi langkah awal dalam upaya pemanfaatan ekstrak jintan hitam asal Indonesia khususnya sebagai terapi antidiabetik dalam upaya pelayanan kesehatan masyarakat Indonesia secara resmi.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Ekstrak yang digunakan berasal dari biji jintan hitam (*Nigella sativa L.*) yang dikembangkan oleh LIPI Bogor dan dibuat dalam 3 dosis.
2. Pelarut yang digunakan dalam EBJI adalah etanol 80%.
3. Parameter dalam penelitian ini meliputi jumlah kadar HDL dan LDL serum darah tikus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1. Definisi

Dalam DM Tipe 2, pankreas dapat menghasilkan cukup jumlah insulin untuk metabolisme glukosa (gula), tetapi tubuh tidak mampu untuk memanfaatkan secara efisien. Seiring waktu, penurunan produksi insulin dan kadar glukosa darah meningkat (Adhi, 2011). Diabetes mellitus sebelumnya dikatakan diabetes tidak tergantung insulin atau diabetes pada orang dewasa. Ini adalah istilah yang digunakan untuk individu yang relatif terkena diabetes (bukan yang absolt) defisiensi insulin. Orang dengan jenis diabetes ini biasanya resisten terhadap insulin. Ini adalah diabetes sering tidak terdiagnosis dalam jangka waktu yang lama karena hiperglikemia ini sering tidak berat cukup untuk memprovokasi gejala nyata dari diabetes. Namun demikian, pasien tersebut adalah risiko peningkatan pengembangan komplikasi macrovascular dan mikrovaskuler (WHO,1999). Faktor yang diduga menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia ini adalah adanya kombinasi antara kelainan genetik, obesitas, inaktifitas, faktor lingkungan dan faktor makanan (Tjekyan, 2007).

2.1.2 Patofisiologi

Pada DM tipe 2, sekresi insulin di fase 1 atau *early peak* yang terjadi dalam 3-10 menit pertama setelah makan yaitu insulin yang disekresi pada fase ini adalah insulin yang disimpan dalam sel beta (siapa pakai) tidak dapat menurunkan glukosa

darah sehingga merangsang fase 2 adalah sekresi insulin dimulai 20 menit setelah stimulasi glukosa untuk menghasilkan insulin lebih banyak, tetapi sudah tidak mampu meningkatkan sekresi insulin sebagaimana pada orang normal. Gangguan sekresi sel beta menyebabkan sekresi insulin pada fase 1 tertekan, kadar insulin dalam darah turun menyebabkan produksi glukosa oleh hati meningkat, sehingga kadar glukosa darah puasa meningkat. Secara berangsur-angsur kemampuan fase 2 untuk menghasilkan insulin akan menurun. Dengan demikian perjalanan DM tipe 2, dimulai dengan gangguan fase 1 yang menyebabkan hiperglikemi dan selanjutnya gangguan fase 2 di mana tidak terjadi hiperinsulinemi akan tetapi gangguan sel beta. Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar insulin puasa. Pada kadar glukosa darah puasa 80-140 mg/dl kadar insulin puasa meningkat tajam, akan tetapi jika kadar glukosa darah puasa melebihi 140 mg/dl maka kadar insulin tidak mampu meningkat lebih tinggi lagi; pada tahap ini mulai terjadi kelelahan sel beta menyebabkan fungsinya menurun. Pada saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati khususnya glukoneogenesis mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemi pada puasa. Faktor-faktor yang dapat menurunkan fungsi sel beta diduga merupakan faktor yang didapat (*acquired*) antara lain menurunnya massa sel beta, malnutrisi masa kandungan dan bayi, adanya deposit amiln dalam sel beta dan efek toksik glukosa (*glucose toxicity*) (Schteingart, 2005 dikutip oleh Indraswari, 2010).

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

2.1.3. Etiologi

Yaitu diabetes yang dikarenakan oleh adanya kelainan sekresi insulin yang progresif dan adanya resistensi insulin. Pada pasien-pasien dengan Diabetes Mellitus tak tergantung insulin (NIDDM), penyakitnya mempunyai pola familial yang kuat. NIDDM ditandai dengan adanya kelainan dalam sekresi insulin maupun dalam kerja insulin. Pada awalnya kelihatan terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat dirinya kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intraselular yang meningkatkan transport glukosa menembus membrane sel. Pada pasien-pasien dengan NIDDM terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor yang responsive insulin pada membrane sel. Akibatnya, terjadi penggabungan abnormal antara

kompleks reseptor insulin dengan sistem transport glukosa. Kadar glukosa normal dapat dipertahankan dalam waktu yang cukup lama dengan meningkatkan sekresi insulin, tetapi pada akhirnya sekresi insulin menurun, dan jumlah insulin yang beredar tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia. Sekitar 80% pasien NIDDM mengalami obesitas. Karena obesitas berkaitan dengan resistensi insulin, maka kemungkinan besar gangguan toleransi glukosa dan diabetes mellitus yang pada akhirnya terjadi pada pasien-pasien NIDDM merupakan akibat dari obesitasnya. Pengurangan berat badan seringkali dikaitkan dengan perbaikan dalam sensitivitas insulin dan pemilihan toleransi glukosa (Rakhmadany,2010).

2.2 Dislipidemia Diabetik

2.2.1 Definisi

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL (Gordon, 2003).

Dislipidemia bukan penyakit, lebih tepat disebut sebagai kekacauan metabolik akibat sekunder dari beberapa macam penyakit dan ini kemudian akan berdampak pada terjadinya aterosklerosis dan selanjutnya akan menyebabkan penyakit kardiovaskular (Gordon, 2003).

Dislipidemia terjadi bila terdapat kadar level plasma, total kolesterol \geq 240mg/dl, LDL \geq 160mg/dl, trigliserida \geq 200mg/dl, atau HDL $<$ 40mg/dl. Angka patokan kadar lipid yang memerlukan pengelolaan, penting dikaitkan dengan

terjadinya komplikasi kardiovaskular. Dari berbagai penelitian jangka panjang di negara-negara barat, yang dikaitkan dengan besarnya risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular (PKV), dikenal patokan kadar kolesterol sebagai berikut (Bahri, 2004):

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

Tabel 2.1. Acuan kadar kolesterol manusia

Penelitian yang dilakukan di 4 kota besar di Indonesia (Jakarta, Bandung, Yogyakarta, dan Padang) didapatkan keadaan dislipidemia berat (total kolesterol >240 mg/dL) pada orang berusia diatas 55 tahun didapatkan paling banyak di Padang dan Jakarta (>56%), diikuti oleh mereka yang tinggal di Bandung (52,2%) dan Yogyakarta (27,7%). Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa prevalensi dislipidemia lebih banyak didapatkan pada wanita (56,2%) dibandingkan pada pria (47%). Dari keseluruhan wanita yang mengidap dislipidemia tersebut ditemukan prevalensi dislipidemia terbesar pada rentang usia 55-59 tahun (62,1%)

dibandingkan yang berada pada rentang usia 60-69 tahun (52,3%) dan berusia diatas 70 tahun (52,6%) (Kamso, 2004).

2.2.2 Klasifikasi Dislipidemia

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan patogenesis penyakit (Grundy, 2006):

1. Dislipidemia primer, yaitu kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.
2. Dislipidemia sekunder, yaitu dislipidemia yang disebabkan oleh penyakit atau suatu keadaan tertentu seperti hiperkolesterolemia disebabkan oleh hipotiroidisme, sindrom nefrotik, penyakit hati obstruktif, kehamilan, anoreksia nervosa dan profiria akut intermiten. Hipertrigliseridemia disebabkan oleh diabetes mellitus, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, miokard infark, disglobulinemia, sindrom nefrotik, kelainan autoimun, dan kehamilan.

2.2.3 Penyebab Dislipidemia

Penyebab dislipidemia dibagi 2, yaitu (Bahri, 2004):

A. Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer berkaitan dengan gen yang mengatur enzim dan apoprotein yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein maupun reseptornya. Kelainan ini biasanya disebabkan oleh mutasi genetik. Dislipidemia primer meliputi hiperkolesterolemia poligenik, hiperkolesterolemia turunan, dislipidemia remnan, hiperlipidemia kombinasi turunan, sindroma kilomikron, hipertrigliseridemia turunan, peningkatan kolesterol HDL, peningkatan apolipoprotein B

B. Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder disebabkan oleh penyakit atau keadaan yang mendasari. Hal ini dapat bersifat spesifik untuk setiap bentuk dislipidemia seperti diperlihatkan oleh tabel 2.2 dibawah ini (Bahri, 2004):

Lipid	Penyebab
↑ Kolesterol total dan kolesterol LDL	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroid - Sindrom nefrotik - SLE, <i>multiple myeloma</i> - Progestin, pengobatan anabolik steroid - Penyakit hati obstruktif, sirosis - Protease inhibitor pada pengobatan infeksi HIV
↑ Trigliserida dan kolesterol VLDL	<ul style="list-style-type: none"> - Gagal ginjal kronik - DM tipe 2 - Obesitas - Alkohol - Hipotiroid - Obat anti hipertensi (Tiazid, Beta Bloker) - Terapi koertikosteroid (↑ steroid Endogen akibat stres berat) - Estrogen oral, kontrasepsi oral, kehamilan - <i>Very low fat diet</i>

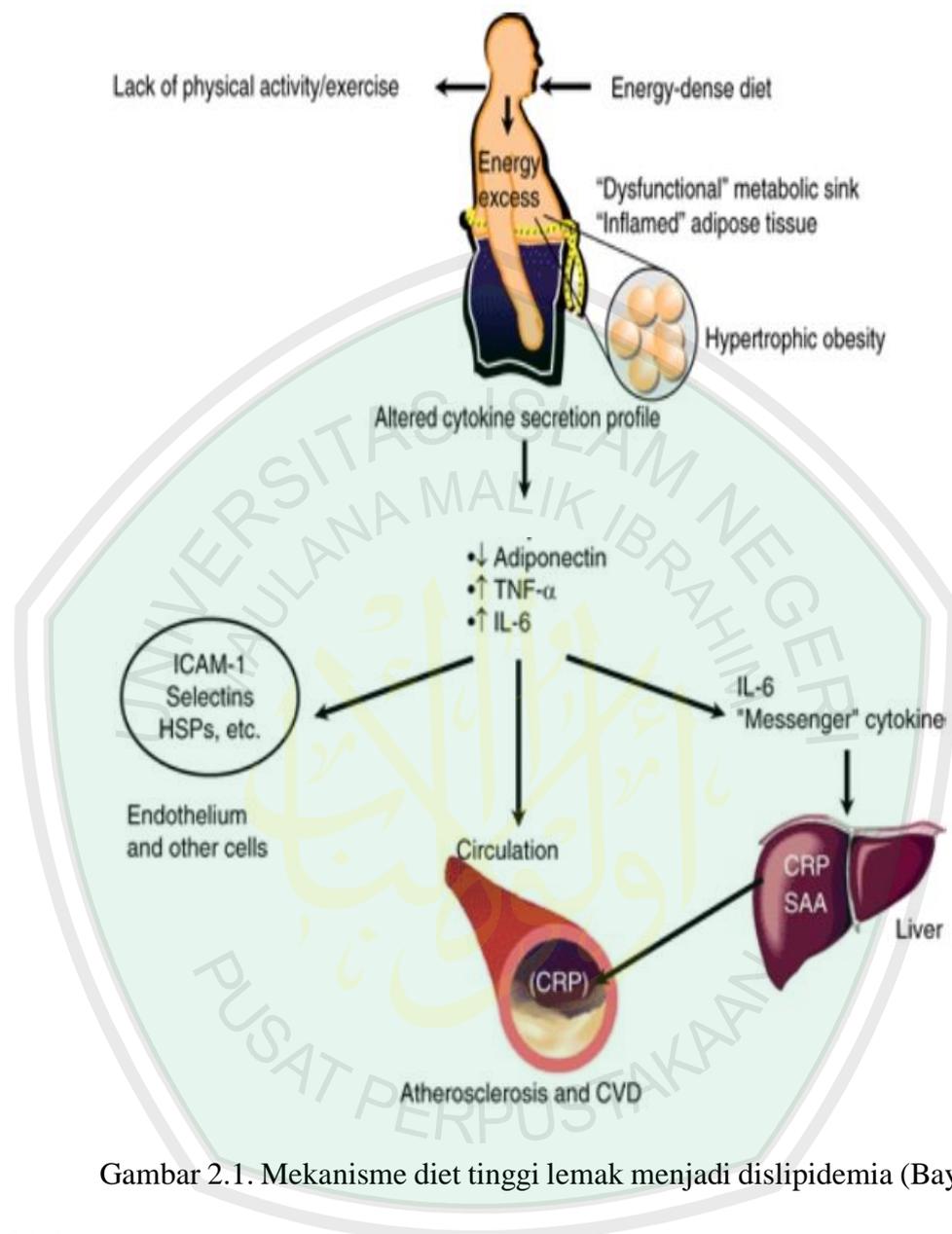
Tabel 2.2. Kadar dari beberapa jenis lipid berdasarkan penyakit yang diderita.

2.3 Diet Tinggi Lemak

Pola makan yang baik seharusnya mengandung nutrisi yang sehat dan seimbang dengan komposisi: 50% karbohidrat dengan indeks glikemik rendah, 30% lemak (60% berupa monounsaturated fatty acids (MUFA) dan 10% polyunsaturated fatty acids (PUFA)), dan 20% protein. Pada kenyataannya sering

kali kita mempunyai pola makan yang tidak seimbang karena terlalu banyak mengandung karbohidrat dengan indeks glikemik yang tinggi seperti roti-rotian, gula, makanan penutup, dan juga tinggi lemak hewani dan terlalu sedikit makanan berserat dan buah (Pangkahila, 2011).

Energi tinggi yang dikonsumsi lewat masukan lemak jenuh yang tinggi menyebabkan kelebihan kalori dan lemak. Jika terjadi kelebihan lemak maka kelebihan lemak tersebut akan disimpan sebagai cadangan energi pada sel lemak dan jaringan lemak (Adiposit dan jaringan adiposa). Kelebihan lemak biasa berasal dari asupan *Lipos* (minyak hewani dan minyak nabati). Adiposit dan jaringan adiposa menyimpan sejumlah lemak termasuk trigliserida dan kolesterol. Jaringan adiposa dan adiposit berfungsi sebagai organ endokrin aktif dan sel imun (*immune stand point*). Hipertropi adiposit dan akumulasi jaringan adiposa membentuk adiposit patogenik dan efek jaringan adiposa yang disebut *Adiposopathy*, menstimulasi peningkatan TNF- α sehingga mengakibatkan peningkatan sirkulasi lipid, patogenesis ini yang sekarang dipercaya sebagai landasan teori relasi kelebihan lemak tubuh dan dislipidemia (Bays *et al.*, 2013).



Gambar 2.1. Mekanisme diet tinggi lemak menjadi dislipidemia (Bays *et al*, 2013).

2.4 Lipid dan Pengaturannya

2.4.1. Definisi

Lemak, disebut juga lipid, adalah suatu zat yang kaya akan energi, berfungsi sebagai sumber energi yang utama untuk proses metabolisme tubuh. Lemak yang

beredar di dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari asupan makanan dan lemak yang dibentuk oleh tubuh (hasil produksi organ hati), yang bisa disimpan di dalam sel-sel lemak (adiposit) dan jaringan adiposa sebagai cadangan energi (Nugroho, 2009).

Fungsi lemak adalah (Lichtenstein *et al.*, 2006) :

- 1) Sebagai penyusun struktur membran sel. Dalam hal ini lipid berperan sebagai barier untuk sel dan mengatur aliran material-material.
- 2) Sebagai bantalan lemak. Lipid disimpan sebagai jaringan adiposa.
- 3) Sebagai kelenjar endokrin yang menghasilkan adiponektin, leptin, *Tumor Necrosis Factor a*. Hormon mengatur komunikasi antar sel, sedangkan vitamin membantu regulasi proses-proses biologis.

Secara umum fungsi lemak adalah sebagai sumber energi, pelindung organ tubuh, pembentukan sel, sumber asam lemak esensial, alat angkut vitamin larut dalam lemak, menghemat protein, memberi rasa kenyang dan kelezatan, sebagai pelumas, dan memelihara suhu tubuh (Nugroho, 2009).

Secara klinis, lemak yang penting adalah (Lichtenstein *et al.*, 2006) :

1. Fosfolipid
2. Trigliserida (lemak netral)
3. Kolesterol
4. Asam Lemak

2.4.2 Fosfolipid

Fosfolipid merupakan derivat dari asam folat. Fosfolipid ialah senyawa lemak yang mengandung gugusan fosfat. Yang termasuk golongan ini ialah

lecithin, cephalin, sphingosin, dan sphingomyelin. Kira-kira separuh dari fosfolipid plasma ialah lecithin. Kadar fosfolipid plasma biasanya meninggi bersamaan dengan meningginya kadar kolesterol plasma. Lecithin biasa didistribusikan bersamaan dengan asupan makanan dan banyak terdapat pada es krim, snak kraker dan stabilisator makanan (Krause's, 2012).

2.4.3 Trigliserida

Trigliserida terbentuk dari 3 asam lemak dan gliserol, trigliserida merupakan ester gliserol. Apabila terdapat satu asam lemak dalam ikatan dengan gliserol maka dinamakan monogliserida. Trigliserida merupakan lemak pada daging, produk susu, dan minyak goreng, serta merupakan sumber energi utama bagi tubuh. Trigliserida juga ditemukan dalam simpanan lemak tubuh dan berasal dari pecahan lemak di hati. Seperti halnya kolesterol, trigliserida juga merupakan lemak yang bersirkulasi dalam darah.

2.4.4 Kolesterol

Kolesterol adalah salah satu lemak tubuh yang berada dalam bentuk bebas dan ester dengan asam lemak, serta merupakan komponen utama selaput sel otak dan saraf (Murray et al., 2003). Kolesterol sangat diperlukan dalam berbagai proses metabolisme tubuh, misalnya (Murray et al., 2003) :

1. Sebagai bahan pembentuk dinding sel.
2. Membuat asam empedu untuk mengemulsikan lemak.
3. Untuk membuat vitamin D.

4. Berperan sebagai bahan pembuat hormon-hormon seks dan kortikosteroid atau hormon yang dapat mempengaruhi volume dan tekanan darah, kadar gula darah, otot, serta kekebalan tubuh.

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

Sel-sel jaringan tubuh memerlukan kolesterol untuk tumbuh dan berkembang secara semestinya. Sel-sel ini menerima kolesterol dari LDL (*Low Density Lipoprotein*). Meskipun demikian jumlah kolesterol yang dapat diterima atau diserap oleh sel ada batasnya. Bila kita makan banyak lemak jenuh atau bahan makanan yang kaya akan kolesterol, maka kadar LDL dalam darah kita tinggi.

2.4.5 Asam lemak

Asam lemak merupakan asam monokarboksilat rantai panjang. Adapun rumus umum dari asam lemak adalah: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ atau $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{-COOH}$. Rentang ukuran dari asam lemak adalah C_{12} sampai dengan C_{24} (Rader dan Hobbs, 2005).

Ada dua macam asam lemak yaitu (Rader dan Hobbs, 2005) :

- 1) Asam lemak jenuh (*saturated fatty acid*). Asam lemak ini tidak memiliki ikatan rangkap.
- 2) Asam lemak tak jenuh (*unsaturated fatty acid*).
Asam lemak ini memiliki satu atau lebih ikatan rangkap.

2.4.6 Lipoprotein

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

Berdasarkan komposisi, densitas, dan mobilitasnya, lipoprotein dibedakan menjadi kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Setiap jenis lipoprotein memiliki fungsi yang berbeda dan dipecah serta dibuang dengan cara yang sedikit berbeda (Rader dan Hobbs, 2005).

2.4.6.1 Low Density Lipoprotein (LDL)

Lipoprotein densitas rendah (LDL) adalah lipoprotein yang merupakan alat transportasi kolesterol yang utama, mengangkut sekitar 70-80 persen dari kolesterol total, yang merupakan metabolit VLDL. Apolipoprotein utama LDL adalah Apo B100. Fungsi LDL yaitu membawa kolesterol dari hepar ke jaringan perifer termasuk ke sel otot jantung, otak, dan lain-lain agar dapat berfungsi sebagaimana mestinya (untuk sintesis membran plasma dan hormon steroid). Rangkaian proses

penyediaan kolesterol pada jaringan ekstrahepatik disebut LDL receptor pathway, sedangkan rangkaian proses pengembalian kolesterol ke hepar dari jaringan perifer disebut reverse cholesterol transport. Kedua jalur tersebut dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (Mayes dan Botham, 2003).

Partikel LDL mengandung trigliserida sebanyak 10 persen dan kolesterol 60 persen. Kadar LDL plasma tergantung dari banyak faktor termasuk kolesterol dalam makanan, asupan lemak jenuh, kecepatan produksi dan eliminasi LDL dan VLDL. Bila kita makan banyak lemak jenuh atau bahan makanan yang kaya akan kolesterol, maka kadar LDL dalam darah kita tinggi. Kelebihan LDL akan mudah melekat pada dinding sebelah dalam (intima) pembuluh darah dengan risiko penumpukan atau pengendapan kolesterol LDL pada dinding pembuluh darah arteri, yang diikuti dengan terjadinya aterosklerosis. Makin kecil ukuran LDL atau makin tinggi kepadatannya, makin mudah pula LDL tersebut menyusup ke dalam intima. LDL demikian disebut LDL kecil padat (small dense LDL). Oleh karena sifat di atas, maka LDL disebut kolesterol jahat (Rader dan Hobbs, 2005).

Ambilan LDL terjadi karena adanya reseptor LDL. LDL mengalami katabolisme melalui jalur reseptor dan jalur non reseptor. Jalur katabolisme reseptor dapat ditekan oleh produksi kolesterol endogen. Bila katabolisme LDL oleh hati dan jaringan perifer berkurang maka kadar kolesterol plasmanya meningkat. Peningkatan kadar kolesterol sebagian disalurkan ke dalam makrofag yang akan membentuk sel busa (*foam cells*) yang berperan dalam terjadinya aterosklerosis (Rader dan Hobbs, 2005).

2.4.6.2. High Density Lipoprotein (HDL)

Lipoprotein densitas tinggi (HDL) berfungsi membawa kolesterol dari jaringan perifer ke hati sehingga dapat dimetabolisme lalu dibuang ke dalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang. Komponen HDL ialah 13 persen kolesterol, kurang dari 5 persen trigliserida dan 50 persen protein. Kadar HDL kira-kira sama pada laki-laki dan perempuan sampai pubertas, kemudian menurun pada laki-laki sampai 20 persen lebih rendah daripada kadar pada perempuan. Pada individu dengan nilai lipid yang normal, kadar HDL relatif menetap sesudah dewasa (kira-kira 45 mg/dl pada pria dan 54 mg/dl pada perempuan). HDL penting untuk membersihkan trigliserida dan kolesterol, dan untuk transportasi serta metabolisme ester kolesterol dalam plasma. Kadar tinggi HDL dihubungkan dengan penurunan insiden penyakit dan kematian karena aterosklerosis. Oleh karena itu, HDL disebut kolesterol baik. Mekanisme proteksi HDL terhadap penyakit jantung koroner belum diketahui dengan jelas. Kadar HDL menurun pada kegemukan, perokok, penderita diabetes yang tidak terkontrol dan pada pemakaian kombinasi estrogen-progestin. HDL mengandung Apo AI, AII, AIV, C, dan E. Apo AI dan AIV merupakan aktivator enzim LCAT. HDL memberikan Apo E dan Apo C, dan menerima Apo AI dan Apo AIV dari kilomikron di dalam sirkulasi darah (Rader dan Hobbs, 2005).

Fungsi HDL antara lain adalah :

- 1) Mengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan ekstrahepatik dan sel pembersih (*scavenger cells*), dan setelah berinteraksi dengan enzim LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*) melepaskan kolesterol ke VLDL-remnan dan hepar yang kemudian akan dikeluarkan ke dalam empedu.

- 2) Sebagai sumber apoprotein untuk metabolisme VLDL remnan dan kilomikron remnan.
- 3) Diduga sebagai sumber bahan pembentukan prostasiklin yang bersifat anti trombosis.
- 4) Meningkatkan sintesis reseptor LDL.

Inti HDL adalah kolesterol ester yang dibentuk dalam sirkulasi melalui pengambilan kolesterol di jaringan perifer dengan pertolongan enzim LCAT (Rader dan Hobbs, 2005).

2.4.6.3 Kilomikron

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

Lapisan permukaan kilomikron terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, Apo B48, Apo AI, Apo AII, dan Apo AIV, sedangkan bagian inti kilomikron terdiri dari trigliserida dan kolesterol. Di dalam plasma, Apo C dan Apo E ditransfer ke

kilomikron dari HDL sehingga membentuk kilomikron. Apo CII memediasi hidrolisis trigliserida melalui pengaktifan LPL, sehingga terbentuk kilomikron remnan yang kaya kolesterol miskin trigliserida dan asam lemak bebas (Mahley et al., 2003; Rader dan Hobbs, 2005).

Kilomikron remnan akan diambil oleh hepatosit dengan bantuan Apo E, sehingga kolesterol digunakan oleh hepatosit untuk membentuk asam empedu disatukan ke dalam membran, diekskresikan sebagai kolesterol ke dalam empedu atau membentuk lipoprotein (Lichtenstein dan Jones, 2001 ; Rader dan Hobbs, 2005). Sedangkan Asam lemak bebas kemudian diambil oleh berbagai jaringan untuk disimpan sebagai trigliserida, dioksidasi sebagai sumber energy atau digunakan kembali di hepar untuk membentuk lipoprotein trigliserida (Mahley *et al.*, 2003).

2.4.6.4 Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

Lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) merupakan trigliserida endogen. Lipoprotein ini terdiri dari 60 persen trigliserida endogen dan 10-15 persen kolesterol. Lipoprotein ini dibentuk dari asam lemak bebas di hati, yang berfungsi sebagai alat transportasi lemak dari hepar ke jaringan. Trigliserida merupakan bagian terbesar dari VLDL dan ukuran VLDL ditentukan oleh jumlah trigliserida yang ada (Rader dan Hobbs, 2005).

Apolipoprotein utama VLDL adalah Apo B100. Trigliserida VLDL dihidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) dan diubah menjadi VLDL remnant (Mahley et al., 2003). VLDL remnan dapat ditangkap kembali oleh hepar melalui reseptor atau tetap dalam sirkulasi dan setelah diambil komponen trigliseridanya

dihidrolisis oleh hepatic lipase (HL) menjadi partikel IDL dan LDL (Rader dan Hobbs, 2005).

2.4.6.5 Apoprotein

Transportasi antar organ dari lipid eksogen dan endogen di dalam lipoprotein diatur oleh apoprotein. Peran apoprotein (Lichtenstein dan Jones, 2001)

:

1. Meningkatkan kelarutan lipoprotein di dalam air.
2. Mengatur transportasi dan aktivitas lipoprotein dengan memodulasi aktivitas enzim dan membantu klirens (removal) lipoprotein dari sirkulasi ke organ-organ melalui reseptor khusus.

2.4.7 Metabolisme Lipid

Hasil akhir dari pemecahan lipid dari makanan adalah asam lemak dan gliserol. Jika sumber energi dari karbohidrat telah mencukupi, maka asam lemak mengalami esterifikasi yaitu membentuk ester dengan gliserol menjadi trigliserida sebagai cadangan energi jangka panjang. Jika sewaktu-waktu tak tersedia sumber energi dari karbohidrat barulah asam lemak dioksidasi, baik asam lemak dari diet maupun jika harus memecah cadangan trigliserida jaringan. Proses pemecahan trigliserida ini dinamakan lipolisis. Proses oksidasi asam lemak dinamakan oksidasi beta dan menghasilkan asetil KoA. Selanjutnya sebagaimana asetil KoA dari hasil metabolisme karbohidrat dan protein, asetil KoA dari jalur inipun akan masuk ke dalam siklus asam sitrat sehingga dihasilkan energi. Di sisi lain, jika kebutuhan energi sudah mencukupi, asetil KoA dapat mengalami lipogenesis menjadi asam lemak dan selanjutnya dapat disimpan sebagai trigliserida (Alberti, 2005).

Beberapa lipid non gliserida disintesis dari asetil KoA. Asetil KoA mengalami kolesterogenesis menjadi kolesterol, selanjutnya kolesterol mengalami steroidogenesis membentuk steroid. Asetil KoA sebagai hasil oksidasi asam lemak juga berpotensi menghasilkan badan-badan keton (aseto asetat, hidroksi butirat dan aseton). Proses ini dinamakan ketogenesis. Badan-badan keton dapat menyebabkan gangguan keseimbangan asam-basa yang dinamakan asidosis metabolik. Keadaan ini dapat menyebabkan kematian (Alberti, 2005).

2.4.8 Transportasi Lipid

Setelah metabolisme lipid selesai maka akan diangkut dalam darah. Lipid dalam darah diangkut dengan dua cara, yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen. Jalur eksogen yang berperan adalah kilomikron dan jalur endogen yang berperan adalah VLDL, IDL dan HDL (Mayes et al, 2003):

1. Jalur Eksogen

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

Kilomikron remnan adalah kilomikron yang telah dihilangkan sebagian trigliseridanya sehingga ukurannya mengecil tetapi jumlah ester kolesterolnya tetap. Kilomikron remnan ini akan dibersihkan oleh hati dari sirkulasi dengan mekanisme endositosis oleh lisosom. Hasil metabolisme ini berupa kolesterol bebas yang akan digunakan untuk sintesis berbagai struktur (membran plasma, mielin, hormon steroid dan sebagainya), disimpan dalam hati sebagai kolesterol ester lagi disekresi ke empedu (sebagai kolesterol atau asam empedu) yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi seperti detergen dan membantu proses penyerapan lemak dari makanan. Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu. Kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur endogen. Pada akhirnya, kilomikron yang tersisa (yang lemaknya telah diambil), dibuang dari aliran darah oleh hati.

2. Jalur Endogen

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

kolesterol ester. Kolesterol ester ini akan mengalami perpindahan dari HDL ke VLDL atau IDL, begitu juga trigliserida yang terdapat pada partikel VLDL dan IDL dipindahkan ke partikel HDL melalui enzim Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) sehingga dengan demikian terjadi kebalikan arah transpor kolesterol (reverse cholesterol transport) dari perifer menuju hati untuk dikatabolisasi lalu dibuang ke dalam kandung empedu sebagai asam (cairan) empedu, sehingga penimbunan kolesterol di perifer berkurang. Aktivitas ini mungkin berperan sebagai sifat antiaterogenik.

2.5 Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe II

Hewan model diabetes melitus tipe 2 merupakan hewan model yang dirancang untuk dipergunakan dalam percobaan diabetes melitus. Tikus model dapat dibuat dengan pemberian diet tinggi lemak yang terdiri dari lemak, karbohidrat dan protein dengan konsentrasi lemak lebih banyak. Selanjutnya hewan diinjeksi *streptozotocin* dosis rendah (30 mg/kgBB). Kemudian setelah satu minggu diberikan lagi injeksi *streptozotocin* dosis rendah (Zhang et al., 2008).

Kriteria hewan model yang dinyatakan berhasil jika kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) (Purnamasari, 2009). Selanjutnya dalam penelitian Zhang *et al.* (2008) juga dinyatakan bahwa pembuatan tikus model DM 2 dinyatakan berhasil jika berat badan dari tikus model sebesar ≥ 300 g.

2.6 Jintan Hitam

2.6.1 Deskripsi

Jintan hitam dikenal dengan berbagai macam nama antara lain: *kalonji*, *kezah*, *chernushka*, *çörek otu*, *habbah albarakah*, *habbatus sauda'*, *siyah daneh*, *fennel flower*, *black caraway*, *nutmeg flower*, *roman coriander*, *black onion seed*, *onion seed*, *black sesame*, *black cumin*, dan *black seed*. (Yulianti dan Junaedi, 2006). Tanaman ini termasuk famili *Ranunculaceae* dan genus *Nigella* seperti yang terlihat pada gambar 2.2 Jintan hitam merupakan tanaman yang berasal dari Mediterania dan Asia Timur, bijinya digunakan sebagai stimulan meningkatkan produksi susu di India dan pada jaman kerajaan Romawi digunakan sebagai bumbu masak dan di Prancis digunakan sebagai pengganti merica (Ash-shayim, 2012)



Gambar 2.2. Gambar Jintan Hitam (A dan B Tanaman Jintan Hitam, C Biji Jintan Hitam) (Yusuf, 2014).

2.6.2 Taksonomi Tanaman

Kingdom: Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Divisio : Spermatophyta

Subdivisi : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida (dicotyledon)

Subkelas : Magnoliidae

Ordo : Ranunculales

Famili : Ranunculaceae (buttercup)

Genus : *Nigella*

Spesies : *Nigella sativa* L. (Yulianti dan Junaedi, 2006).

2.6.3 Morfologi Tanaman

Dalam Qur'an surat al-An'am (6): 99 Allah Swt berfirman:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا
 نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ النَّخْلِ قَنَّانًا دَانِيَةً وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ
 وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ ۗ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي
 ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya: “dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan Maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman.”

Ayat di atas tidak menyebutkan kata morfologi secara langsung, tetapi ayat tersebut cukup menjelaskan ciri-ciri dan karakteristik penampakan luar suatu tumbuhan, dengan kata lain aspek morfologi suatu tumbuhan. Hal tersebut dijelaskan dengan adanya kata “hijau” (خَضِرًا), “biji-bijian yang banyak” (حَبًّا) dan

“*tangkai-tangkai*” yang menjulang (فُنُونٌ). Kata “hijau” (خَضِرًا), pada ayat tersebut secara morfologi menunjukkan warna daun yang mayoritas berwarna hijau (Al-Mahally, 1990).

Satu diantara daun yang berwarna hijau yaitu daun jintan hitam (*Nigella sativa* L.). Warna hijau yang terdapat pada daun jintan hitam menunjukkan adanya kandungan klorofil yang berperan dalam proses fotosintesis. Walaupun hampir semua daun berwarna hijau, tetapi secara morfologi masing-masing daun berbeda baik itu dalam bentuk, bagian-bagian daun, susunan tulang daun, warna maupun susunan daun itu sendiri (Tjitrosoepomo, 1998). Hal tersebut terlihat pada bentuk daun jintan hitam yang bulat telur berujung lancip, di bagian permukaan daunnya terdapat bulu halus, daunnya kadang-kadang tunggal atau bisa juga majemuk dengan posisi tersebar atau berhadapan (Setyaningrum, 2007).

Selanjutnya pada kalimat (حَبًّا), bermakna “*biji-bijian yang banyak*”. Biji sebagai bentuk morfologi suatu tanaman juga memiliki perbedaan yang menjadi ciri khas suatu tanaman. Perbedaan tersebut dapat diketahui dengan adanya perbedaan warna, bentuk biji serta susunan biji tersebut (Al-Mahally, 1990). Pada umumnya biji terdiri dari kulit biji (*spermodermis*), tali pusar (*feniculus*) dan isi biji (*nucleus seminis*) (Tjitrosoepomo, 1998).

Perbedaan pada karakteristik biji ini juga terlihat pada biji jintan hitam. Biji jintan hitam berwarna hitam pekat, agak keras, berbentuk limas ganda dengan kedua ujungnya meruncing. Limas yang satu lebih pendek dari yang lain, bersudut 3 sampai 4, panjang 1,5 mm sampai 2 mm, lebar lebih kurang 1 mm, permukaan luar berwarna hitam kecoklatan, hitam kelabu sampai hitam, berbintik-bintik, kasar,

berkerut, kadang-kadang dengan beberapa rusuk membujur atau melintang (Setyaningrum, 2007). Akan tetapi, Mahfur (2012) menyatakan bahwa biji jintan hitam Indonesia (*Nigella sativa* L.) memiliki ukuran yang lebih kecil dan warna yang lebih terang dibandingkan dengan biji jintan hitam Habasyah dan India, seperti yang terlihat pada gambar

Selain kedua kata pada ayat tersebut, karakteristik morfologi juga ditunjukkan pada kata (قِنُون) yang memiliki arti tangkai-tangkai. Kata tersebut dalam kitab tafsir *Jalalain* diartikan sebagai tunas-tunas buah yang tumbuh dari pucuknya (Al-Mahally, 1990). Tunas-tunas buah yang dimaksud dalam ayat tersebut yaitu bunga sebagai alat reproduksi tumbuhan. Bunga merupakan salah satu bentuk luar dari suatu tumbuhan yang terdiri dari mahkota, kelopak, putih dan benang sari. Morfologi tumbuhan yang beranekaragam tidak hanya menjadi pembeda antar setiap tumbuhan, tetapi juga menentukan fungsi masing-masing dalam kehidupan tumbuhan tersebut serta untuk mengetahui dari mana asal bentuk dan susunannya (Tjitrosoepomo, 1998). Bunga jintan hitam sendiri menarik dengan warna biru pucat atau putih, dengan 5-10 mahkota bunga, buahnya keras seperti buah buni, berbentuk besar, menggembung, berisi 3-7 unit folikel, masing-masing berisi banyak biji atau benih (Hutapea, 1994).

2.6.4 Kandungan Kimia

Adapun beberapa kandungan fitokimia dari jintan hitam ini antara lain:

1) Fixed oil

Kandungan asam lemak dalam jintan hitam sebagai berikut :

Asam lemak	Persentase
------------	------------

Asam laurat	0,6
Asam miristat	0,5
Asam palmitat	12,5
Asam stearat	3,4
Asam oleat	23,4
Asam linoleat	55,6
Asam linolenat	0,4
Asam eicosadinoat	3,1
Total	99,5

Tabel 2.3. Kandungan asam lemak dalam jinten hitam (Nickavar *et al*, 2003)

Dari komposisi diatas diketahui bahwa jinten hitam lebih banyak mengandung asam lemak tidak jenuh (82,5%). Asam lemak tidak jenuh yang terpenting adalah asam linoleat dan asam oleat. Asam linoleat termasuk golongan asam omega-6 dengan dua ikatan rangkap (Almatsier, 2001). Asam lemak ini dibutuhkan untuk pertumbuhan dan fungsi normal semua jaringan. Hewan dan manusia tidak dapat menambahkan ikatan rangkap pada karbon ke-6 dan ke-3 pada asam lemak yang ada di dalam tubuh sehingga tidak dapat mensintesis asam lemak tersebut. Oleh karena itu, asam linoleat merupakan asam lemak esensial (Wardlaw and Smith, 2006).

Asam oleat termasuk asam lemak tidak jenuh dengan satu ikatan rangkap/tunggal (*monounsaturated fatty acid* = MUFA). MUFA adalah asam lemak yang kehilangan dua atom hidrogen dan mempunyai satu ikatan rangkap. Asam

oleat dapat diperoleh dari sebagian besar lemak dan minyak terutama minyak zaitun. MUFA juga dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dengan cara menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, VLDL, dan meningkatkan HDL (Rolfes et al, 2006).

2) Volatile oil

Volatile oil dari *Nigella sativa* mengandung beberapa zat seperti trans-anethole, carvone, cymene, thymohydroquinone dan thymoquinone, d-limonene, nigellin, nigellone (Nickavar et al, 2003). Monoterpenoid (termasuk limonene) dapat memacu produksi enzim untuk mendetoksifikasi karsinogen, menghambat proliferasi sel dan pertumbuhan kanker (Rolfes et al, 2006).

3) Kandungan lain

Komposisi gizi dari biji jinten hitam meliputi protein 21%, karbohidrat 35%, dan lemak 35-38%. Sisanya berupa vitamin, mineral dan zat-zat lain. Karbohidrat dalam jinten hitam tersedia dalam bentuk monosakarida yaitu glukosa, rhamnosa, xylosa, dan arabinosa. Selain itu, biji jinten hitam juga mengandung non-starch polysaccharide yang sangat berguna sebagai sumber serat tinggi. Protein yang terkandung dalam jinten hitam ada 15 macam, diantaranya adalah alanin, arginin, sistin, asam glutamat, glisin, lisin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan, asparagin, isoleusin, dan leusin. Jinten hitam juga mengandung alkaloid dan saponin, asam askorbat, asam dehidroaskorbat, lipase, phytosterol, beta-sitosterol, alpha-spinasterol, stigmasterol, campesterol, dan tannin. Saponin dapat memperbaiki replikasi DNA, mencegah multiplikasi sel kanker, dan menstimulasi respon imun. Tannin mempunyai efek sebagai antioksidan yang dapat menghambat

aktivitas karsinogen dan perkembangan kanker. Phytosterol merupakan zat dari tumbuhan yang mempunyai struktur mirip kolesterol sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol darah melalui kompetisi absorpsi di usus (Rolfes et al, 2006).

2.6.5 Efek Farmakologis Jinten Hitam

Efek farmakologis dari jinten hitam yaitu antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antimikroba, antihelmentik, antikanker, diuretik, bronkodilator, immunostimulator, hepatoprotektor, renoprotektor, antidiare, antidiabetes (efek hipoglikemik), antihipertensi, spasmolitik, dan antioksidan (Yulianti dan Junaedi, 2006).

Manfaat yang luar biasa dari *Nigella sativa* terekam dalam kitab hadist Bukhari dan Muslim:

أَنَّ أَبَا هُرَيْرَةَ أَخْبَرَهُمَا أَنَّهُ سَمِعَ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ فِي الْحَبَّةِ
السَّوْدَاءِ شِفَاءٌ مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ قَالَ ابْنُ شِهَابٍ وَالسَّامُ الْمَوْتُ وَالْحَبَّةُ
السَّوْدَاءُ الشُّونِيزُ

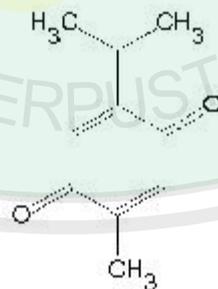
Artinya: “....dari abu hurairoh sesungguhnya beliau mendengar Rasulullah SAW bersabda :” Dalam habbatus sauda' (jinten hitam) terdapat obat dari segala penyakit kecuali al sam."Ibnu Syihab berkata; Maksud dari alsam adalah maut sedangkan habbatus sauda' adl syuniz” (HR. Bukhari: 5256).

2.6.6 Minyak Jinten Hitam sebagai Antidiabetik

Jinten hitam dapat dimanfaatkan sebagai anti diabetik dalam bentuk bubuk, ekstrak, maupun minyak. Efek antidiabetik dari jinten hitam diperoleh melalui beberapa jalur. Jalur pertama adalah dengan memperkuat pengeluaran insulin dari pankreas (Rchid et al, 2004). Hal ini disebabkan jinten hitam mempunyai efek protektif terhadap kerusakan sel β pankreas akibat aloksan dan menjaga integritas

sel pankreas (Mansi, 2005). Jinten hitam juga terbukti meningkatkan proliferasi dan regenerasi sel β pankreas yang telah rusak (Benhaddou-Andaloussi et al, 2008). Dengan demikian serum insulin dalam darah dapat meningkat. Hal ini juga telah terlihat dari hasil studi secara *in vitro* yang dilakukan oleh El Daly (1994) yang menunjukkan bahwa ekstrak biji *Nigella sativa* dapat meningkatkan level insulin dalam serum.

Jinten hitam juga mempunyai efek hipoglikemik dengan menginhibisi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dan meningkatkan metabolisme glukosa (Mansi, 2006). Jinten hitam dapat memperkuat kerja insulin di sel otot dan sel lemak sehingga dapat meningkatkan pengambilan glukosa (Benhaddou-Andaloussi et al, 2008). Secara spesifik efek hipoglikemik minyak jinten hitam juga dihasilkan oleh thymoquinone. Thymoquinone merupakan komponen utama dalam minyak esensial jinten hitam (hampir 50%) dan termasuk dalam monoterpenoid keton. Zat ini bersifat sebagai antioksidan kuat (Al-Majed et al, 2006).



Gambar 2.3. Struktur kimia *thymoquinone* (2-isopropyl-5-methyl-benzoquinone).

Thymoquinone mempunyai efek analgesik, anti inflamasi, antikonvulsi dan penghambat peroksidase membran lipid. *Thymoquinone* juga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah. Efek hipoglikemik dari thymoquinone dapat terjadi pada tikus normal dan belum ada data tentang efek hipoglikemik

thymoquinone pada tikus yang diinduksi menjadi diabetes (Hawsawi et al, 2001). Efek ini dihasilkan melalui proses penurunan produksi glukosa dalam hati (Fararh et al, 2003). Sifat *thymoquinone* sebagai antioksidan dapat dimanfaatkan untuk melawan efek oksidatif aloksan terhadap pankreas.

Efek hipoglikemik minyak jinten hitam juga diperankan oleh asam linoleat (PUFA) dan asam oleat (MUFA). Resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2 dapat disebabkan oleh makanan yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh (*saturated fatty acid* = SFA). Keadaan tersebut dapat diperbaiki dengan cara mengubah konsumsi makanan ke makanan yang mengandung asam lemak tidak jenuh. Pemberian diet tinggi MUFA mempunyai bermanfaat dalam mengatur metabolisme glukosa. MUFA dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan juga menurunkan resistensi insulin (Astrup, 2008). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa pemberian PUFA dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dengan cara memperbaiki gangguan toleransi glukosa dan menaikkan sensitivitas insulin (Alsaif, 2004). Mekanisme bagaimana asam lemak dapat mempengaruhi fungsi membran dan sel ada beberapa cara. Mekanisme terpenting adalah melalui keseimbangan prekursor untuk produksi eicosanoid dan mengubah fluiditas membran. Fluiditas membran sel yang tinggi berhubungan dengan banyaknya jumlah reseptor insulin dan atau kenaikan sensitivitas insulin (Fickova et al, 1998).

PUFA menginduksi ekspresi reseptor X hepar (*liver X receptor*; LXR), yaitu reseptor yang terdapat pada hepar sebagai sensor terhadap kadar sterol yang berfungsi membantu organisme mengatasi tingginya kadar kolesterol (Fernandez dan West, cit Tobin et al., 2005). LXR ini nantinya akan mengatur kadar

kolesterol intraselular dengan menginduksi ekspresi kolesterol *7 α -hydroxylase* (CYP7), enzim yang menginisiasi konversi kolesterol menjadi asam empedu. Konversi kolesterol menjadi asam empedu bersifat ireversibel dan merupakan proses akhir dari katabolisme kolesterol. Dengan demikian jumlah kolesterol yang digunakan untuk pembentukan VLDL akan berkurang dan akibatnya VLDL dan LDL yang terbentuk juga akan berkurang. Selain itu PUFA juga memiliki mekanisme peningkatan jumlah reseptor (*up regulation*) dari kolesterol LDL dan mengurangi konversi VLDL menjadi LDL sehingga nantinya peningkatan kadar kolesterol LDL dalam plasma dapat dicegah (Fernandez dan West, 2005). Dengan adanya mekanisme kompleks dari zat-zat di atas, jinten hitam mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes.

2.7 Metformin

2.7.1 Definisi

Metformin adalah golongan dimetil biguanide merupakan OHO yang dipakai untuk menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus tipe II, penggunaannya bertujuan untuk menurunkan resistensi insulin dengan memperbaiki sensitivitas insulin terhadap jaringan. Dengan demikian metformin di indikasikan sebagai obat pilihan pertama pada pasien diabetes mellitus tipe II gemuk yang mana dasar kelainannya adalah resistensi insulin (Yunir, 2008).

2.7.2 Mekanisme kerja metformin

Mekanisme kerja metformin menambah *up-take* di perifer dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin, menekan produksi glukosa

oleh hati, menurunkan oksidasi *Fatty Acid* dan meningkatkan pemakaian glukosa dalam usus melalui proses non oksidatif. Ekstra laktat yang terbentuk akan diekstraksi oleh hati dan digunakan sebagai bahan baku glukoneogenesis. Keadaan ini mencegah terjadinya efek penurunan kadar glukosa yang berlebihan. Pada pemakaian tunggal metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah sampai 20% (Bailey, 1996).

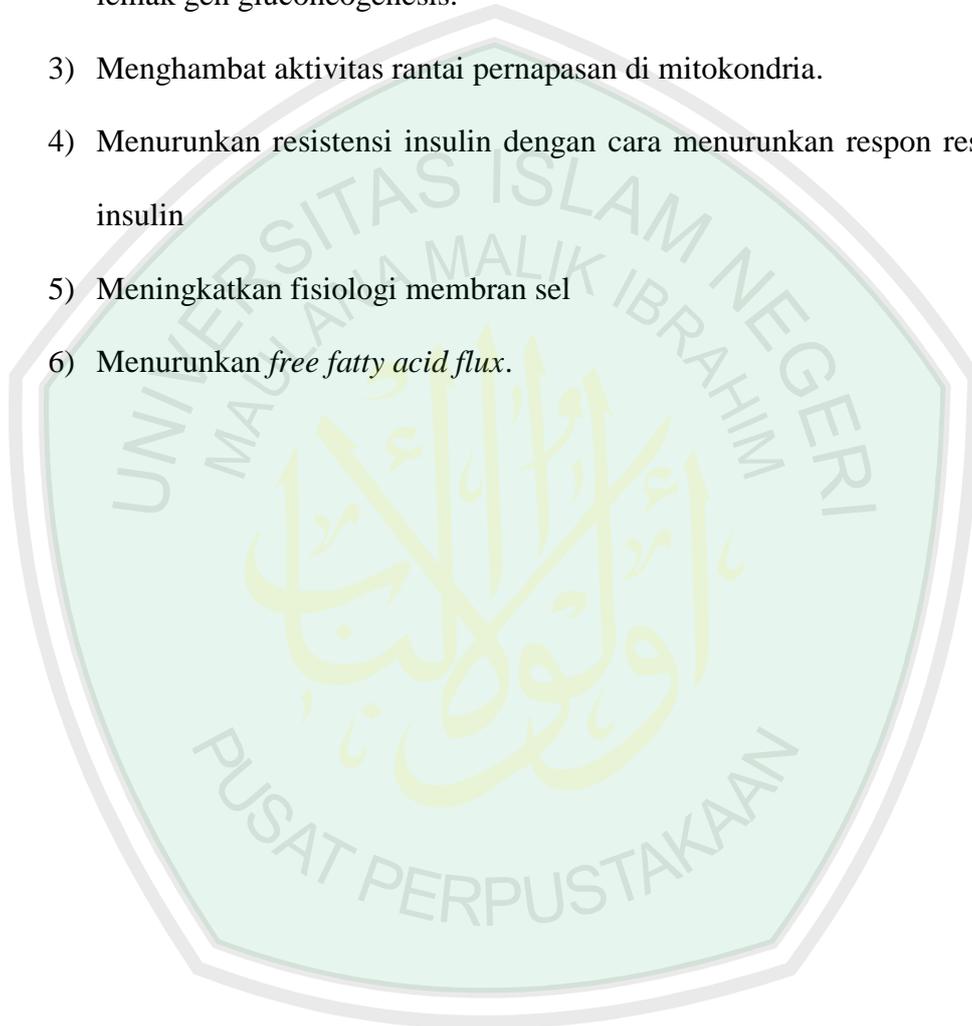
Efek metformin yang terakhir bisa melindungi terhadap hipoglikemia. Mekanisme molekuler dari metformin tidak sepenuhnya diketahui. Aktivasi enzim AMP yang diaktivasi oleh protein kinase (AMPK) tampaknya menjadi mekanisme yang menurunkan serum lipid dan konsentrasi glukosa darah. Hal tersebut kemudian menekan lipogenesis dan menurunkan lemak selular sintesis asam di hati dan otot, yang pada gilirannya meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kadar glukosa darah (Bailey, 1996).

Mekanisme kerja metformin sebagai obat anti diabetik oral belum sepenuhnya diketahui. Banyak tahapan reaksi biokimiawi yang terjadi pada proses metabolisme glukosa, baik pada sel hati, otot, atau jaringan lemak. Setiap tahapan metabolisme ini dapat mempengaruhi terjadinya hiperglikemia, sehingga setiap tahap ini dapat dilakukan intervensi untuk menurunkan proses terjadinya hiperglikemia. Penyebab hiperglikemia pada diabetes antara lain karena peningkatan gluconeogenesis dan glicogenolisis di dalam hati dan penurunan ambilan glukosa di jaringan otot atau lemak. Metformin dapat menurunkan gluconeogenesis dan glicogenolisis di dalam hati (Yunir, 2008).

Peran metformin pada tingkat seluler di dalam sel hati dalam menurunkan glukosa darah dapat dijelaskan berdasarkan hasil penelitian Zhou (2001) yang telah menemukan peran enzim *adenosin-monophosphateactivated-protein kinase* (AMPK) pada metabolisme karbohidrat dan lemak di dalam sel hati. Pada keadaan normal enzim AMPK akan diaktifkan oleh adenosin monofosfat (AMP) yang terbentuk dari proses pemecahan adenosin trifosfat (ATP) menjadi adenosin monofosfat (AMP) pada siklus pembentukan energi di dalam mitokondria. Aktivasi AMPK oleh metformin akan menghambat enzim *asetil-koenzime A carboxylase*, yang berfungsi pada proses metabolisme lemak. Proses ini akan menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim-enzim yang berperan pada lipogenesis. Selain itu enzim AMPK di hati akan menurunkan *ekspresi sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1), suatu *transcription factor* yang berperan pada patogenesis resistensi insulin, dislipidemia, dan steatosis hati (perlemakan). Jadi enzim AMPK ini mempunyai peran yang dominan pada proses metabolisme glukosa dan lemak di dalam hati, dan mungkin berperan pula pada beberapa mekanisme yang menunjukkan keuntungan dari metformin, seperti peningkatan ekspresi dari *hexokinase* di dalam otot dan peningkatan *glucose transporter* (GLUT) dalam sel (Yunir, 2008).

Pada jaringan otot metformin akan menyebabkan translokasi *glucose transporter-1* (GLUT 1) dari dalam sel ke membran plasma, sehingga dapat meningkatkan ambilan glukosa masuk ke dalam sel otot. Beberapa mekanisme lain dari metformin dalam menurunkan glukosa darah antara lain (Yunir, 2008):

- 1) Meningkatkan translokasi dan aksi dari glucose transporter (GLUT) dan aktivasi AMP *activated protein-kinase*.
- 2) Menurunkan ekspresi mRNA pada gen yang terlibat pada oksidasi asam lemak gen gluconeogenesis.
- 3) Menghambat aktivitas rantai pernapasan di mitokondria.
- 4) Menurunkan resistensi insulin dengan cara menurunkan respon resistensi insulin
- 5) Meningkatkan fisiologi membran sel
- 6) Menurunkan *free fatty acid flux*.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan perlakuan kontrol guna membandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Digunakan 6 perlakuan dengan 4 ulangan dan bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia terhadap kadar Kolesterol HDL dan Kolesterol LDL tikus putih (*Rattus norvegicus*) model diabetes melitus tipe 2.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Hewan dan Biosistem Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang pada bulan Oktober 2015 – Februari 2016.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan strain albino Wistar dari peternak berusia 3-4 bulan dengan berat badan 150-200 gram sebanyak 36 ekor yang dibagi dalam enam kelompok.

3.4 Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia dengan dosis yang berbeda, perlakuan yang digunakan adalah kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+) (metformin 45 mg/Kg BB), K1 (dosis 0 mg/Kg BB), K2 (dosis 24 mg/Kg BB), K3 (dosis 48 mg/Kg BB), K4 (dosis 72 mg/Kg BB).
2. Variabel terikat : Kadar Kolesterol HDL dan Kolesterol LDL serum tikus
3. Variabel luar
 - a. Dapat dikendalikan: jenis, faktor genetik, umur, makanan, berat badan tikus.
 - b. Tidak dapat dikendalikan : penyakit hati, penyakit pankreas, hormonal.

3.5 Definisi Operasional Variabel Penelitian

- 1) Ekstrak jintan hitam merupakan sediaan yang dibuat dari biji jintan hitam dengan cara difiltrat biji jintan hitam dengan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak pekat (Yulianti dan Junaedi, 2006). Penelitian ini menggunakan minyak jintan hitam yang dikembangkan oleh LIPI Bogor.
- 2) Tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar adalah hewan percobaan. Berusia 6-8 bulan dengan berat 150-200 gram, sehat.
- 3) Berat badan, diukur dengan timbangan tikus merk Tanita.
- 4) Diet tinggi lemak adalah bahan makanan yang distandardisasi untuk memenuhi syarat tinggi lemak tinggi kolesterol.

- 5) Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin).
- 6) Profil lipid adalah kadar kolestrol LDL, dan kolestrol HDL darah tikus yang diukur dengan metode *direct homogenous assay* menggunakan *reagent/pereaksi* merk Cobas untuk mengukur kadar kolestrol LDL sedangkan mengukur kadar kolestrol HDL menggunakan *reagent/pereaksi* merk BioSystems.
- 7) *Streptozotocin* (STZ) adalah senyawa penghasil radikal *nitric oxide* (NO) dan radikal hidroksil (OH) dalam jumlah besar.

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang hewan coba beserta kelengkapan pemberian makan dan minum, tabung mikro hematokrit, sonde lambung, spektrofotometer, gelas ukur 100 cc, labu takar 100 cc, *beaker glass* 100 cc, pengaduk, timbangan analitik, *GlucoDr Blood Glucose Test Meter* (Accu Cek), sentrifuge, tabung sentrifuge mikro erlenmeyer (1000 ml), beaker glass (100 ml), neraca analitik, spuit (1 ml, 3 ml), jerigen (1000 ml), *micropipete*, tip, gelas ukur, kertas saring, *vortex*, pinset, *hot plate*, *magnetic stirrer*, masker, *hand glove*, *rotary evaporator*, lemari es, gelas arloji, *Blood lancet* dan seperangkat alat bedah

3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah metformin, larutan fisiologis NaCl 0,9%, aquadest, BR-1 (pellet), ethanol 80%, tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar, jenis kelamin jantan umur 2-3 bulan dengan berat badan antara 150-200 gram, Streptozotocin (STZ), biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia, , asam sitrat, NaOH, chloroform, alkohol 70%, CMC Na (Carboxilmethyl cellulose natrium) 0,5%, larutan pereaksi kolesterol (merk BioSystems), larutan presipitan HDL (merk BioSystems) dan larutan pereaksi LDL (merk Cobas)

3.7 Waktu Pelaksanaan Prosedur Penelitian

Tabel 3.1. Waktu Pelaksanaan Prosedur Penelitian

	Minggu ke-				
	1-2	3-11	12	13-16	17
Kegiatan Penelitian	Aklimatisasi	Pembuatan tikus model DM 2 (terdiri dari pemberian diet tinggi lemak dan injeksi STZ pada minggu ke-10 dan 11).	Inklusi dengan TTGO	Pemberian terapi ekstrak biji jintan hitam Indonesia (EBJI)	Pengukuran kadar HDL dan LDL

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Sebelum dilakukan penelitian, di aklimatisasi hewan uji selama 2 minggu. Minggu pertama untuk aklimatisasi kandang dengan cara di adaptasi pada kondisi laboratorium tempat penelitian, dilakukan dan diberi pakan normal dan minum *ad-libitum*, tikus ditempatkan dengan jumlah 1 ekor tiap kandang pada ruangan dengan

suhu 22-25⁰C dan siklus terang gelap 12/12 jam. Tikus diberi pakan normal berupa pakan BR-1. Minggu kedua untuk aklimatisasi pakan diet tinggi lemak, semua tikus diberi pakan diet tinggi lemak kecuali kelompok kontrol negatif.

3.8.2 Pembuatan Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe II

1. Hewan uji (kecuali kontrol negatif) diberi perlakuan pakan diet tinggi lemak (*high fat diet*) dan minum *ad-libitum* selama 9 minggu setelah aklimatisasi, setiap tikus mendapatkan 40 gram pakan diet tinggi lemak, Setelah 9 minggu pemberian diet tinggi lemak, tikus dipuasakan semalam.
2. Tiap 1 minggu sekali hewan coba di cek kadar glukosa darahnya. Pengukuran Glukosa darah menggunakan alat *Blood Glucose Test Meter GlucoDr* (Accu Ceck). Alat diset kodenya sesuai dengan kode GlucoDrTM Test Strip yang digunakan, selanjutnya darah dari ekor tikus diteteskan pada strip yang terhubung dengan kemudian dibiarkan selama 6 detik dan dibaca skala yang terlihat pada layar, dimana satuan skala pengukuran yang terbaca mg/dl. Sebelum dilakukan pengambilan darah, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 8 jam, karena kadar glukosa darah yang diukur adalah kadar glukosa darah puasa. Kadar Glukosa darah puasa normal pada tikus adalah 100 mg/dl.
 - a. Hewan uji kadar glukosa darah < 200 mg/dl dieksklusi dari populasi sampel.
3. Hewan uji yang glukosa darahnya > 200 mg/dl dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok. Hewan uji (kecuali kontrol negatif) diinduksi *streptozotocin* (STZ) secara intraperiotenal dengan dosis rendah yaitu 30

mg/kgBB dalam 0,1 citrate-buffered saline pH 4,5 pada hari pertama di minggu ke-10 dan 11 waktu pemberian diet tinggi lemak. Tikus diposisikan menghadap kearah atas hingga terlihat bagian abdomennya. Pada bagian atas abdomen tikus disemprot dengan ethanol 70 %, kemudian kulit dicubit hingga terasa bagian ototnya, jarum dimasukkan pada bagian abdomen dan dicoba digerakkan, apabila terasa berat maka sudah masuk pada daerah intraperitoneal. Setelah yakin pada daerah intraperitoneal, maka STZ segera di masukkan secara perlahan. Selanjutnya abdomen tikus disemprot dengan ethanol 70 % kembali.

4. Setelah 5 hari dari pemberian STZ dilakukan tes toleransi glukosa darah untuk membuktikan keberhasilan pembuatan hewan coba model diabetes mellitus tipe 2. Tes ini dilakukan dengan cara hewan coba diinduksi glukosa, kemudian kadar glukosa darahnya diukur pada menit ke- 30, 60, 90 dan 120. Dosis glukosa yang diberikan sebesar 606,06 mg/kgbb. Hewan coba dikatakan sudah mengalami diabetes mellitus tipe 2 apabila rata-rata glukosa darah tiap pengukuran > 200 mg/dl.

3.8.2.1 Pembuatan Larutan streptozotocin (STZ) 30 mg/Kg BB

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

3.8.2.2 Pembuatan Pakan Diet Tinggi Lemak.

Pembuatan pakan terdiri dari lemak sapi yang dipanaskan hingga mencair dengan api kecil kemudian ditimbang hingga mencapai 400 gram, selanjutnya dicampur dengan pakan BR1 sebanyak 800 gram. Masing-masing tikus mendapatkan pakan diet tinggi lemak 40 gram perhari.

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

3.8.3.1 Prosedur Pemberian Terapi

1. Perhitungan dosis :

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

2. Dalam penelitian terdapat 6 kelompok perlakuan meliputi:

- a. Kelompok K1 (DM 2) diberi Na CMC 0,5% (tanpa ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam).
- b. Kelompok K2 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 24 mg /kg BB + Na CMC 0,5%.
- c. Kelompok K3 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- d. Kelompok K4 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- e. Kelompok K(+) (DM 2) diberi metformin secara peroral dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%.
- f. Kelompok K(-) (Tikus sehat) diberi Na CMC 0,5%.

3. Cara Pemberian Terapi Pada Hewan Coba

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

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

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

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

3.8.3.3 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%

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

3.8.3.4 Penentuan Dosis metformin

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

3.8.4 Pengukuran kadar HDL dan LDL

Pengukuran kadar kolesterol HDL dan LDL serum tikus putih dilakukan dengan cara:

- 1) Hewan coba di bius dengan kloroform kemudian dibedah untuk diambil darah dari jantungnya Pengambilan darah tikus sebanyak 1 cc,
- 2) Selanjutnya disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 2000 rpm untuk mendapatkan serum,
- 3) Kadar kolesterol HDL dan LDL plasma darah tikus putih diukur menggunakan Metode *direct homogenous assay*. Metode ini menggunakan dua larutan utama, yaitu larutan sampel berupa plasma dan larutan reagen yang terdiri dari larutan blangko dan

larutan standar (plasma).

4) Penentuan Kadar Kolesterol-HDL

Peneliti memeriksa kolesterol-HDL dengan Metode *Direct Homogenous* yaitu satu ml darah tikus putih dipusingkan dengan kecepatan 1500 rpm selama 15-20 menit untuk memisahkan serum dari darah. Serum sebanyak 200 μ l ditambah reagen presipitan HDL (merk BioSystems), dimasukkan ke dalam sentrifuge dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit. Supernatan dipakai untuk pemeriksaan kadar kolesterol-HDL, kemudian supernatant sebanyak 100 μ l dan pereaksi kolesterol (merk BioSystems) sebanyak 1 ml dicampur baik-baik, didiamkan pada suhu 20-25°C selama 20 menit atau suhu 37°C selama 10 menit, setelah itu memasukkan supernatant ke dalam spektrofotometer dan hasil pembacaan bersatuan mg/dL dengan panjang gelombang 500 nm.

5) Penentuan Kadar Kolesterol-LDL

Peneliti memeriksa kolesterol LDL secara langsung dengan Metode *Direct Homogenous* yaitu satu ml darah tikus putih dipusingkan dengan kecepatan 1500 rpm selama 15-20 menit untuk memisahkan serum dari darah. Peneliti mengambil 10 μ L serum kemudian ditambah 1000 μ L reagen pengukuran LDL (merk Cobas Cat. No. 03038866 322). Setelah itu, tabung sampel diinkubasi selama 20 menit pada suhu 20-25°C atau pada suhu 37°C selama 10 menit. Peneliti memasukkan sampel serum ke dalam spektrofotometer dan

hasil pembacaan bersatuan mg/dL dengan panjang gelombang 500 nm.

3.9 Analisis Statistik

Data yang didapat dianalisis secara statistik dengan uji *One Way Anova* dengan $p = 0,05$ dan dilanjutkan dengan *Post Hoc Tests* menggunakan program *SPSS 17.0*. *One Way Anova* adalah uji untuk menentukan apakah *mean* keenam kelompok perlakuan dalam penelitian ini berbeda secara nyata, sedangkan *Post Hoc Tests* digunakan untuk mengetahui pasangan *mean* yang paling berbeda antar kelompok. Prosedur yang digunakan dalam *Post Hoc Tests* adalah. Data pada semua kelompok juga dianalisis statistik menggunakan *Paired Samples T Tests*. Uji ini digunakan untuk mengetahui apakah ekstrak jintan hitam mampu menurunkan kadar glukosa darah ke nilai yang normal.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Hasil penelitian terhadap kadar kolesterol-HDL (HDL-C) dan LDL-C (LDL-C) serum darah tikus wistar jantan model diabetes mellitus tipe 2 yang diberi terapi ekstrak etanol 80% biji jintan hitam Indonesia (EBJI), secara lengkapnya dapat diuraikan seperti dibawah ini:

4.1.1 Kadar HDL-C

Perlakuan	N	Rata-rata \pm SD
K1 (DM 2) Na CMC 0,5% .	4	21,75 \pm 1.708 ^a
K2 (DM 2) EBJI secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.	4	34,25 \pm 5.679 ^b
K(+)(DM 2) metformin secara peroral dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%.	4	38,75 \pm 4.435 ^{bc}
K(-) (sehat)	4	40,5 \pm 2.380 ^{bc}
K4 (DM 2) EBJI secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.	4	43,5 \pm 9.747 ^c
K3 (DM 2) EBJI secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.	4	55,5 \pm 1.708 ^d

Tabel 4.1. Rata-rata kadar HDL-C setelah pemberian metformin dan ekstrak biji jintan hitam Indonesia dengan dosis yang berbeda.

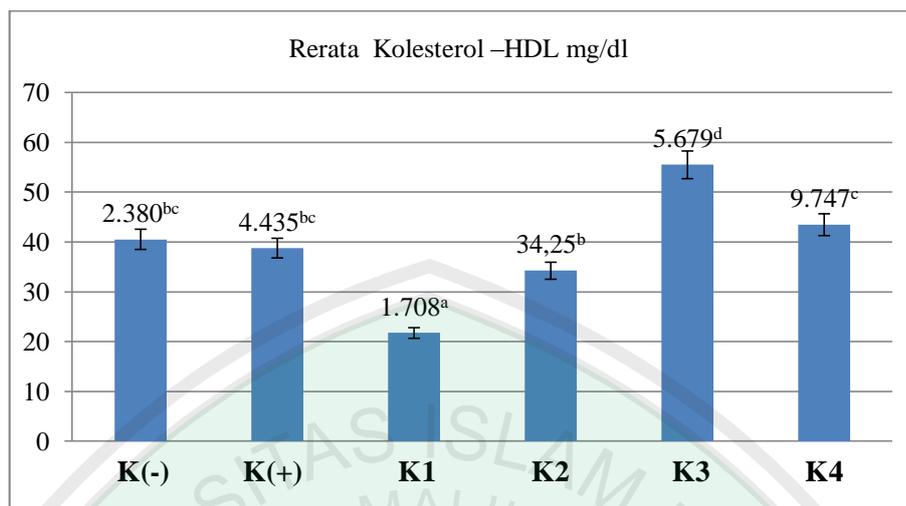
Hasil yang didapat pada penelitian ini diuji normalitasnya dengan analisa statistik metode Kolmogorov-Smirnov, yang mana hasil uji menunjukkan $p > 0,05$ sehingga bisa dilanjutkan uji homogenitas. Hasil uji homogenitas menunjukkan $p > 0,05$, dan bisa dilanjutkan ke uji ANOVA yang hasil ujinya menunjukkan $p < 0,05$, berarti ada pengaruh pemberian EBJI terhadap kadar HDL-C.

Berdasarkan hasil uji DMRT 5% di atas menunjukkan bahwa perlakuan pemberian ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam dengan dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%; dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5% dan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5% memberikan hasil yang berbeda nyata dengan K1 yaitu tikus diabetes yang hanya diberi Na CMC 0,5%; maka dalam hal ini K2 (dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%), K3 (dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%) dan K4 (dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%) efektif untuk meningkatkan kadar HDL-C serum darah tikus diabetes karena nilainya berbeda dengan K1 (tikus DM 2 tanpa ekstrak biji jintan dan metformin).

Hasil yang didapat dari perlakuan pada K2 dan K4 tidak berbeda jauh dengan hasil yang didapat pada perlakuan K(+) dan K(-), hal demikian dapat diartikan pemberian EBJI dengan dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5% dan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5% sama efektifnya dengan pemberian metformin dengan dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%; selain itu kedua dosis ekstrak biji jintan tersebut juga bisa meningkatkan jumlah HDL-C ke angka yang sama dengan tikus pada K(-) (tikus sehat). Hasil lain yang paling berbeda yaitu pada K3 (EBJI dengan dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%) dimana pada perlakuan tersebut dapat meningkatkan HDL-C ke kadar yang lebih tinggi dari kelompok perlakuan lain.

Rata-rata kadar HDL-C serum tikus model diabetes tipe 2 setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar diagram batang berikut ini:

Gambar 4.1. Grafik rata-rata kadar HDL-C setelah pemberian metformin dan ekstrak biji jintan hitam Indonesia dengan dosis yang berbeda.



Keterangan:

- a. K1 (DM 2) diberi Na CMC 0,5% (tanpa ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam).
- b. K2 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- c. K3 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- d. K4 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- e. K(+) (DM 2) diberi metformin secara peroral dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%.
- f. K(-) (Tikus sehat) diberi Na CMC 0,5%

Rata-rata kadar HDL-C pada tikus normal atau K(-) adalah 40,5 mg/dl, dari gambar di atas diketahui rata-rata kadar HDL-C mengalami penurunan pada kelompok yang hanya diberi perlakuan patologis dengan pemberian diet tinggi lemak dan streptozotosin (K1), yaitu mencapai 21,75 mg/dl, sedangkan kelompok perlakuan lain yang diberi metformin dengan dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5% (K+) setelah diberi perlakuan patologis, terlihat adanya penurunan kadar HDL-C dibandingkan dengan K(-) dengan rata-rata sebesar 38,75 mg/dl.

Kelompok tikus yang diberi EBJI ada yang mengalami penurunan dan ada yang mengalami kenaikan dibandingkan pada kelompok tikus sehat, kelompok yang mengalami kenaikan kadar HDL-C terlihat pada perlakuan pemberian dosis

48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%; yaitu rata-rata HDL-C mencapai 55,5 mg/dl dan kelompok pemberian dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5% yang memiliki rata-rata kadar HDL-C sebesar 43,5 sedangkan pada kelompok dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5% mengalami penurunan kadar HDL-C sebesar 34,25 mg/dl.

4.1.2 Kadar LDL-C

Hasil penelitian terhadap kadar LDL-C serum darah tikus wistar jantan model diabetes mellitus tipe 2 yang diberi terapi ekstrak etanol 80% biji jantan hitam, secara lengkapnya dapat diuraikan seperti dibawah ini:

Perlakuan	N	Rata-rata \pm SD
K3 (DM 2) EBJI secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.	4	8 \pm 0.816 ^a
K(+)(DM 2) metformin secara peroral dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%.	4	8,5 \pm 1.732 ^a
K(-) (sehat)	4	8,75 \pm 0,957 ^a
K2 (DM 2) EBJI secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.	4	10,5 \pm 3.317 ^{ab}
K4 (DM 2) EBJI secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.	4	11,5 \pm 2.517 ^{ab}
K1 (DM 2) Na CMC 0,5% .	4	13 \pm 2.944 ^b

Tabel 4.2. Rata-rata kadar LDL-C setelah pemberian metformin dan ekstrak biji jantan hitam Indonesia dengan dosis yang berbeda.

Hasil yang didapat pada penelitian ini diuji normalitasnya dengan analisa statistik metode Kolmogorov-Smirnov, yang mana hasil uji menunjukkan $p > 0,05$ sehingga bisa dilanjutkan uji homogenitas. Hasil uji homogenitas menunjukkan $p > 0,05$, dan bisa dilanjutkan ke uji ANOVA yang hasil ujinya menunjukkan $p < 0,05$, berarti ada pengaruh pemberian EBJI terhadap kadar LDL-C.

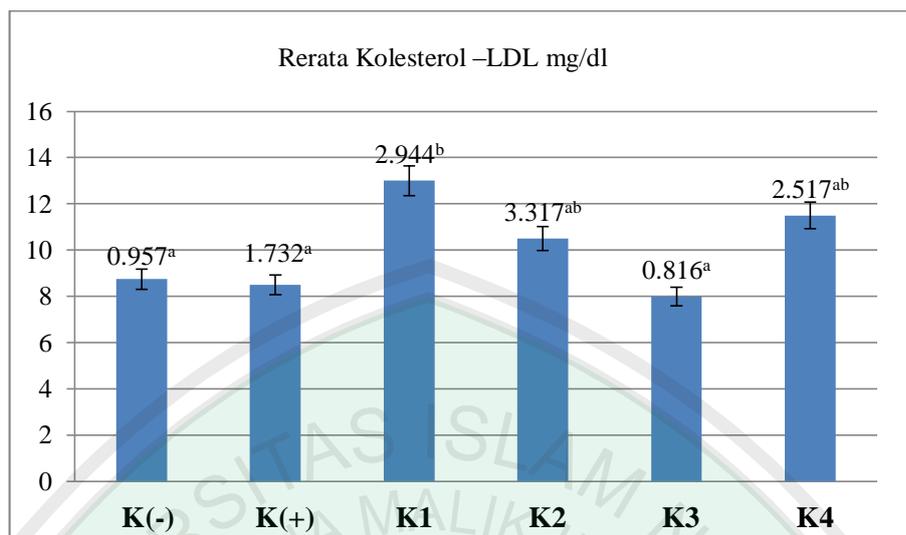
Berdasarkan hasil uji DMRT 5% di atas menunjukkan bahwa perlakuan pemberian EBJI secara peroral dengan dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K3);

dan metformin dengan dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5% (K+) tidak berbeda nyata dengan K(-) (sehat), tetapi berbeda nyata dengan K1 yaitu tikus diabetes yang hanya diberi Na CMC 0,5%, maka dalam hal ini K3 (EBJI dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%) dan K(+) (metformin dengan dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%) efektif untuk dapat menurunkan kadar LDL-C serum darah tikus diabetes.

Hasil uji antara perlakuan K2 (EBJI dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%) dengan K4 (EBJI dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%) tidak berbeda secara nyata dengan K1 yaitu tikus diabetes yang hanya diberi Na CMC 0,5%, hal ini berarti pemberian EBJI secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5% dan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5% kurang efektif untuk menurunkan kadar LDL-C serum darah tikus diabetes karena nilainya tidak jauh beda dengan tikus diabetes tanpa pemberian terapi (K1).

Rata-rata kadar LDL-C serum tikus model diabetes tipe 2 setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar diagram batang berikut ini:

Gambar 4.2. Grafik rata-rata kadar LDL-C setelah pemberian metformin dan ekstrak biji jintan hitam Indonesia dengan dosis yang berbeda.



Keterangan:

- a. K1 (DM 2) diberi Na CMC 0,5% (tanpa ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam).
- b. K2 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 24 mg /kg BB + Na CMC 0,5%.
- c. K3 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- d. K4 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- e. K(+) (DM 2) diberi metformin secara peroral dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%.
- f. K(-) (Tikus sehat) diberi Na CMC 0,5%.

Rata-rata kadar LDL-C pada tikus normal (K-) adalah 8,75 mg/dl, dari gambar di atas diketahui kadar LDL-C meningkat pada yang hanya diberi perlakuan patologis dengan pemberian diet tinggi lemak dan streptozotosin, yaitu mencapai 13 mg/dl, sedangkan kelompok perlakuan lain yang diberi metformin dengan dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5% (K5) setelah diberi perlakuan, terlihat adanya penurunan kadar LDL-C dengan rata-rata sebesar 8,5 mg/dl.

Kelompok tikus yang diberi EBJI juga mengalami penurunan, tetapi hanya pada kelompok dengan pemberian dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K3), yaitu rata-rata LDL-C mencapai 8 mg/dl. Sedangkan pada kelompok pemberian dosis 24

mg/kg BB + Na CMC 0,5% dan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%; rata-rata kadar LDL-C mengalami kenaikan dibandingkan pada tikus sehat (K-) dan kelompok pemberian metformin (K+) yaitu sebesar 10,5 mg/dl pada kelompok dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K2) dan 11,5 mg/dl pada kelompok dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K4).

4.2 Pembahasan

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

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

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) berkelamin jantan yang dibuat secara patologis menderita diabetes mellitus tipe 2, metode yang digunakan untuk membuat tikus model diabetes mellitus tipe 2 ini mengacu pada metode yang digunakan dalam penelitian Zhang (2008). Alasan penelitian ini menggunakan tikus adalah tikus mempunyai kemampuan metabolik yang relatif cepat sehingga lebih sensitif bila digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan metabolik tubuh, selain itu perawatannya pun mudah, dan bisa diambil darahnya dalam jumlah relatif besar (Ngatidjan, 2006).

Dalam pembuatan tikus model diabetes tipe 2 ini tikus diberi pakan diet tinggi lemak selama 5 minggu dan diinduksi streptozotosin dosis rendah sebanyak 2 kali pada minggu ke-4 dan ke-5 pada pemberian diet tinggi lemak dengan dosis 30 mg/Kg BB secara intraperitoneal. Pemberian streptozotosin dosis rendah bertujuan agar diabetes mellitus yang terjadi pada tikus lebih diutamakan muncul akibat pola pemberian diet tinggi lemak dan fungsi streptozotosin disini hanya sebagai pendukung keberhasilan pembuatan hewan coba model diabetes mellitus tipe 2, apabila kadar gula darah puasa pada tikus tetap tinggi 1 minggu setelah pemberian streptozotosin yang pertama, maka tidak diperlukan pemberian yang kedua dan tikus hanya diberi pakan diet tinggi lemak sesuai waktu yang sudah ditentukan.

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

pada perubahan glukagon dan somatostatin. Patofisiologis tersebut identik pada DM tipe II (Szkudelski, 2001; Jackerott *et al.*, 2006; Tormo *et al.*, 2006).

STZ digunakan secara luas untuk menginduksi hewan coba pada penelitian diabetes. Mekanismenya pada sel β pankreas telah sepenuhnya dimengerti. Efek sitotoksik agen diabetogenik ini dipicu oleh *reactive oxygen species* (ROS). Radikal bebas (ROS) adalah senyawa radikal yang dapat bersifat reaktif sehingga menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel. ROS meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol secara simultan yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas dengan cepat (Szkuldelski, 2001).

Radikal bebas dapat merusak sel dengan cara merusak membran sel tersebut. Kerusakan pada membran sel ini dapat terjadi dengan cara: (a) radikal bebas berikatan secara kovalen dengan enzim dan/atau reseptor yang berada di membran sel, sehingga merubah aktivitas komponen-komponen yang terdapat pada membran sel tersebut; (b) radikal bebas berikatan secara kovalen dengan komponen membran sel, sehingga merubah struktur membran dan mengakibatkan perubahan fungsi membran dan/atau mengubah karakter membran menjadi seperti antigen; (c) radikal bebas mengganggu sistem transport membran sel melalui ikatan kovalen, mengoksidasi kelompok *thiol*, atau dengan merubah asam lemak *polyunsaturated*; (d) radikal bebas menginisiasi peroksidasi lipid secara langsung terhadap asam lemak *polyunsaturated* dinding sel. Radikal bebas akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel. Peroksida-peroksida lipid akan terbentuk dalam rantai yang makin panjang dan dapat merusak organisasi membran sel. Peroksidasi

ini akan mempengaruhi fluiditas membran, *cross-linking* membran, serta struktur dan fungsi membran (Powers and Jackson, 2008).

STZ memasuki sel β pankreas melalui GLUT-2 dan menyebabkan alkilasi *deoxyribonucleic acid* (DNA). Kerusakan DNA memicu aktivasi poli-*adenosine diphosphat* (ADP)-ribosilasi, suatu proses yang lebih penting dari diabetogenisitas STZ daripada kerusakan DNA itu sendiri. Poli-ADP-ribosilasi ini menyebabkan deplesi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) dan *adenosine triphosphat* (ATP) sel. Peningkatan ATP defosforilasi setelah pemberian *streptozotocin* akan menyediakan substrat untuk xantin oksidase menghasilkan formasi dari radikal superoksida. Akibatnya, hidrogen peroksida dan radikal hidroksil yang sangat reaktif juga terbentuk. Terlebih *streptozotocin* melepaskan sejumlah toksik nitrit oksida yang menghambat aktivitas akonitase dan berpartisipasi terhadap kerusakan DNA. Hasilnya, aktivitas STZ terhadap sel β pankreas menyebabkan terjadinya destruksi yang berlanjut nekrosis (Szkuldelski, 2001).

Pada awalnya pankreas mampu mengontrol kadar glukosa dengan overproduksi insulin. Dengan demikian banyaknya individu yang obesitas yang tampaknya glukosa darahnya normal memiliki sindrom yang ditandai dengan resistensi insulin pada jaringan perifer dan konsentrasi insulin yang tinggi dalam sirkulasi darah. Namun pada akhirnya kapasitas pankreas untuk memproduksi insulin menurun dan menyebabkan tingginya kadar glukosa darah puasa dan turunnya toleransi glukosa. Peningkatan glukosa darah sebanding dengan peningkatan radikal bebas (ROS) di dalam tubuh sehingga memicu berbagai komplikasi salah satunya yaitu dislipidemia.

Trigliserida dalam jaringan lemak (adiposa) maupun dalam darah (VLDL dan IDL) akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Proses hidrolisis ini terjadi oleh karena adanya enzim trigliserid lipase. Terdapat tiga jenis enzim trigliserid lipase yaitu LPL yang terdapat pada endotelium vaskular, hormon *sensitive lipase* (HSL) di sel adiposa, dan *hepatic lipase* (HL) di hati. Kerja enzim lipase tersebut sangat tergantung dari jumlah insulin. Di jaringan adiposa, insulin menekan kerja enzim HSL, makin rendah kadar insulin makin aktif kerja hormon tersebut (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, hormon *sensitive lipase* akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserida. Di hati asam lemak bebas akan menjadi trigliserida kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya trigliserid, disebut VLDL kaya trigliserida atau VLDL besar (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Trigliserida yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari LDL-C di dalam sirkulasi. Hal ini akan menghasilkan LDL yang kaya trigliserida tetapi kurang kolesterol ester. Trigliserida yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL yang kecil padat, yang dikenal

dengan LDL kecil padat. Partikel LDL kecil padat ini sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Trigliserida VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan dihasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserida. Kemudian HDL dengan bentuk demikian menjadi lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun (Sudoyo, 2006; Adam, 2010). Terjadinya sekresi HDL miskin kolesterol melalui ginjal yang terus-menerus pada kasus DM tipe 2, digunakan untuk membentuk VLDL, LDL dan small dense LDL yang berlebihan, sehingga akan menyebabkan kegagalan proses pengangkutan kolesterol dari lipoprotein lain dan membran sel menuju ke hati sehingga akan terjadi peningkatan kadar kolesterol di dalam darah (Marks, 2005).

Oleh karena itu pada pasien-pasien dengan diabetes terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserida yang tinggi, kolesterol-HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau lipid triad (Sudoyo, 2006; Adam, 2010).

Hasil kadar HDL-C dan LDL-C yang berbeda juga ditunjukkan pada kelompok K(+) yang diberi metformin secara peroral dengan dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%. Pemberian dosis metformin tersebut mampu meningkatkan rata-rata kadar HDL-C sebesar 38,75 mg/dl, kadar demikian hampir mendekati nilai normal yang dimiliki kelompok tikus yang sehat (K-). Sedangkan kadar LDL-C pada kelompok tikus yang diberi metformin memberikan nilai rata-rata yang sedikit lebih rendah daripada rata-rata yang dimiliki tikus kelompok yang sehat yaitu

sebesar 8,5 mg/dl. Dari hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa pemberian metformin mampu menormalkan kadar HDL-C dan LDL-C pada tikus diabetes.

Mekanisme molekuler dari metformin tidak sepenuhnya diketahui. Metformin dapat mengaktivasi enzim *adenosin-monophosphateactivated-protein kinase* (AMPK). Aktivasi enzim AMP yang diaktivasi oleh AMPK tampaknya menjadi mekanisme yang menurunkan serum lipid dan konsentrasi glukosa darah. Hal tersebut kemudian menekan lipogenesis dan menurunkan lemak selular sintesis asam di hati dan otot, yang pada gilirannya meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kadar glukosa darah (Bailey, 1996).

Hasil yang ditunjukkan oleh kelompok tikus yang diberi EBJI menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Hasil rata-rata kadar HDL-C pada kelompok tikus yang diberi EBJI dengan dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K2) sebesar 34,25 mg/dl, hasil ini lebih tinggi dari pada hasil pada kelompok tikus K1 tetapi masih lebih rendah daripada hasil yang didapat pada tikus kelompok K(+) dan K(-). Hasil rata-rata kadar HDL-C tertinggi didapat pada kelompok yang diberi EBJI dengan dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K3) yaitu sebesar 55,5 mg/dl. Dari data tersebut dapat dijelaskan bahwa EBJI dengan dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5% mampu meningkatkan kadar HDL-C tikus diabetes tetapi tidak seefektif pemberian metformin dan kadarnya masih lebih rendah dari rata-rata pada tikus normal. Sedangkan EBJI dengan dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5% lebih efektif meningkatkan kadar HDL-C daripada pemberian metformin dan juga peningkatan kadar HDL-C yang didapat lebih tinggi dibanding pada kelompok tikus sehat.

Hasil pengukuran kadar LDL-C pada kelompok K2 didapat rata-rata sebesar 10,5 mg/dl, hasil ini lebih rendah dari pada hasil pada kelompok tikus K1 tetapi masih lebih tinggi daripada hasil yang didapat pada tikus kelompok K(+) metformin dan K(-) tikus sehat. Hasil rata-rata kadar LDL-C terendah didapat pada kelompok yang diberi EBJI dengan dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K3) yaitu sebesar 8 mg/dl.

Setelah pemberian EBJI (*Nigella sativa* L.) dengan dosis yang berbeda menunjukkan penurunan kadar LDL-C serta terjadi peningkatan pada HDL-C dibanding tikus diabetes tanpa perlakuan (K1). Perbandingan antara rata-rata kadar HDL-C dan LDL-C darah tikus diabetes setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar diagram batang 1 dan 2. Perbedaan pemberian dosis EBJI berpengaruh terhadap kadar HDL-C dan LDL-C darah tikus, karena ekstrak dari biji jintan hitam mengandung zat-zat yang dapat menormalkan kadar kolesterol.

Biji jintan hitam Indonesia (*Nigella sativa* L.) mengandung berbagai zat yang berfungsi sebagai penghambat berbagai jenis penyakit, diantaranya jenis *thymoquinone*, tanin, vitamin, dan juga mengandung asam lemak bebas. Kandungan aktif biji jintan hitam tersebut diduga mampu digunakan sebagai obat antihiperlipidemik dan antidislipidemik, dengan berbagai mekanisme antara lain:

1. *Thymoquinone*

Pada beberapa penelitian menyebutkan peran *thymoquinone* sebagai antioksidan antara lain (Abu, 2012):

1. Perlindungan terhadap stress oksidatif dengan cara: i.pada Induksi *doxorubicin* pada *cardiomyopathy*, ii. Hepatotoksisitas dari CCl₄, iii. Cisplatin pada ginjal.
2. Aktivitas anti-inflamasi dengan cara inhibisi secara enzim leukotrien B₄ dan C₄ yang dirangsang oleh neutrophil.
3. Inhibisi lipid peroksidasi yang diinduksi Fe³⁺/askorbat.
4. *Superoxide radical scavenging activity*.

Thymoquinone dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui 2 mekanisme. Pertama, mencegah glukoneogenesis hati dengan menekan enzim glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bifosfatase. Kedua, dengan menekan inflamasi yang disebabkan oleh nitrit oksida dan radikal bebas. Komponen lain dari biji jintan hitam berupa: i. α -pinene dan *P-cymene* merupakan general antioksidan minyak esensial, ii. *dithymoquinone* dan *hidrothymoquinone* merupakan scavenger radikal bebas (Abu, 2012).

Pada penelitian ini diduga peran *thymoquinone* lebih utama pada penghambatan reaksi propagasi radikal bebas. Burits dan Bucar (2000) menguji minyak esensial dari jinten hitam menggunakan metode kromatografi lapis tipis dua dimensi, mendapatkan bahwa kandungannya berupa *thymoquinone*, *carvacrol*, *anethole* dan *4-terpineol* mempunyai kemampuan *radical scavenging*. Komponen yang dikandung oleh jinten hitam tersebut mempunyai kemampuan OH *radical scavenging* yang efektif pada peroksidasi lipid nonenzimatis dan degradasi *deoxyribose*, walaupun belum diketahui dengan pasti mekanisme kerjanya. Sementara itu, Badary (2003) melakukan penelitian untuk menguji efek antioksidan

thymoquinone dan *tert-butylhydroquinone* (TBHQ) secara in vitro. Kedua bahan tersebut terbukti mampu menghambat peroksidasi lipid mikrosomal. Selain itu terbukti bahwa *thymoquinone* lebih aktif berperan sebagai *superoxide anion scavenger* daripada TBHQ.

Thymoquinone dapat menghambat peroksidasi lipid melalui perannya sebagai scavenger terhadap radikal superoksida (O_2^-) dan membentuk senyawa lain yang tidak reaktif. Kemampuan sebagai *scavenger* tersebut juga efektif terhadap radikal hidroksil (OH). *Thymoquinone* juga dapat meningkatkan GSH dibandingkan normal. Hal ini dikarenakan efek proteksi terhadap radikal bebas bisa meningkat. GSH yang berikatan dengan peroksida dapat menyebabkan stres oksidasi pada sel-sel hidrogen akan direduksi oleh GSH peroksidase menjadi air dan alcohol (Marwan, 2005).

Nigellone yang merupakan polimer karbonil dari *thymoquinone* juga diketahui mempunyai sifat farmakologis seperti *thymoquinone* sebagai antioksidan. Mekanisme antioksidan yang bervariasi dari keempat bahan aktif yang ada pada jintan hitam membuat jintan hitam lebih unggul dari antioksidan kimiawi. Pada jintan hitam hasil sampingan berupa radikal yang tidak stabil segera dihambat dengan kemampuannya sebagai *scavenger* dan donor elektron sehingga menghasilkan senyawa yang lebih stabil, sehingga reaksi radikal berantai dapat dicegah (Marwan, 2005).

Mekanisme kerja dari *thymoquinone* sendiri adalah tanpa mengakibatkan perubahan pada aktifitas GST (*glutathione-S-transferase*) dan tidak juga mengurangi kadar *glutathione* pada jaringan, *thymoquinone* tereduksi menjadi

dihydrothymoquinone dalam efek anti *scavenger* radikal superoksida. Walaupun *dihydrothymoquinone* merupakan zat hasil reduksi, ternyata masih mempunyai efek antioksidan (Abu, 2012).

2. Tanin

Tannin mempunyai efek sebagai antioksidan yang dapat menghambat aktivitas karsinogen dan perkembangan kanker, tanin juga melindungi usus terhadap asam lemak tak jenuh. Proses perlindungan yang dilakukan tanin berupa pepadatan lapisan lendir saluran pencernaan sehingga menghambat penyerapan zat-zat makanan (termasuk lemak dan kolesterol) oleh saluran pencernaan akibatnya menghambat asupan glukosa dan laju peningkatan glukosa darah, artinya kolesterol dan gula darah turun (Qian He, 2004).

3. Asam askorbat (Vitamin C)

Vitamin C merupakan donor elektron atau agen pereduksi. Asam askorbat memberikan dua elektron dari ikatan ganda antara karbon kedua dan ketiga. Vitamin C disebut sebagai antioksidan karena kemampuannya mendonorkan elektron, mencegah senyawa-senyawa lain dari proses oksidasi. Vitamin C bekerja pada lipid, membran lipid, protein dan DNA sel. Vitamin C bereaksi dalam menurunkan *reactive oxygen species* (ROS) dan menghambat proses lipid peroksidase (Jurnalis, 2014).

Peran asam askorbat pada perjalanan diabetes adalah sebagai inhibitor enzim aldose reduktase, sehingga penggunaan ekuivalen pereduksi berkurang. Ketersediaan ekuivalen pereduksi berguna untuk konversi glutathion teroksidasi

(GSSG) menjadi glutathion tereduksi (GSH). Hal tersebut selanjutnya dapat mencegah penumpukan sorbitol pada jaringan (Setiawan, 2005).

Berdasarkan mekanisme kerjanya asam askorbat termasuk dalam antioksidan sekunder. Antioksidan ini berfungsi sebagai sistem pertahanan preventif yaitu dengan cara memotong atau memutuskan reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas. Senyawa oksigen reaktif yang terbentuknya dihambat dengan menangkap oksigen dan mengubahnya menjadi spesies non radikal. Asam askorbat memberikan senyawa radikal nitrogen 2 atom H. Meskipun telah mendonorkan atom H-nya, asam askorbat tetap stabil dengan mengubah dirinya menjadi dehidro-L-Asam askorbat (Jurnalis, 2014).

Vitamin C berperan dalam metabolisme kolesterol melalui cara berikut: (1) meningkatkan laju kolesterol yang dibuang dalam bentuk asam empedu, (2) meningkatkan kadar HDL yang menyapu kolesterol jahat LDL, (3) dapat berfungsi sebagai pencahar sehingga meningkatkan pembuangan kotoran; hal ini juga menurunkan pengabsorpsian kembali asam empedu dan konversinya menjadi kolesterol, (4) mencegah oksidasi LDL sehingga dapat membantu mencegah terbentuknya plak pada pembuluh darah yang bisa menyebabkan pembuluh darah jantung tersumbat (Padayatty, 2003).

4. PUFA (*Polyunsaturated Fatty Acids*)

Komponen penting lainnya yang dimiliki biji jintan hitam adalah salah satu asam lemak bebas yaitu asam linoleat (PUFA). Beberapa penelitian juga

menunjukkan bahwa pemberian PUFA dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dengan cara memperbaiki gangguan toleransi glukosa dan menaikkan sensitivitas insulin (Alsaif, 2004). Mekanisme bagaimana asam lemak dapat mempengaruhi fungsi membran dan sel ada beberapa cara. Mekanisme terpenting adalah melalui keseimbangan prekursor untuk produksi eicosanoid dan mengubah fluiditas membran. Fluiditas membran sel yang tinggi berhubungan dengan banyaknya jumlah reseptor insulin dan atau kenaikan sensitivitas insulin (Fickova et al, 1998).

PUFA menginduksi ekspresi reseptor X hepar (liver X receptor; LXR), yaitu reseptor yang terdapat pada hepar sebagai sensor terhadap kadar sterol yang berfungsi membantu organisme mengatasi tingginya kadar kolesterol (Fernandez dan West, 2005). LXR ini nantinya akan mengatur kadar kolesterol intraselular dengan menginduksi ekspresi kolesterol 7 α -hydroxylase (CYP7), enzim yang menginisiasi konversi kolesterol menjadi asam empedu. Konversi kolesterol menjadi asam empedu bersifat ireversibel dan merupakan proses akhir dari katabolisme kolesterol. Dengan demikian jumlah kolesterol yang digunakan untuk pembentukan VLDL akan berkurang dan akibatnya VLDL dan LDL yang terbentuk juga akan berkurang. Selain itu PUFA juga memiliki mekanisme peningkatan jumlah reseptor (*up regulation*) dari kolesterol LDL dan mengurangi konversi VLDL menjadi LDL sehingga nantinya peningkatan kadar kolesterol LDL dalam plasma dapat dicegah (Fernandez dan West, 2005).

5. Komponen lain

Komposisi gizi dari NS yaitu protein: 21%, karbohidrat 35% dan lemak 35-38%, sisanya berupa vitamin, mineral dan zat lain seperti tannin, lipase, saponin,

seng (ZN) dan *phytosterol*. Seng mempunyai efek yang sama dengan *thymoquinone* yaitu sebagai antioksidan kuat sehingga dapat melawan efek oksidatif STZ. Saponin dapat memperbaiki replikasi DNA, mencegah multiplikasi sel kanker, dan menstimulasi respon imun. *Phytosterol* merupakan zat dari tumbuhan yang mempunyai struktur mirip kolesterol sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol darah melalui kompetisi absorpsi di usus (Rolfes et al, 2006).

Diketahui hasil rata-rata kadar HDL-C dan LDL-C pada kelompok tikus diabetes yang diterapi dengan EBJI dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5% mendapatkan hasil yang lebih baik daripada kelompok tikus yang diberi obat hipoglikemik oral yaitu metformin. Berdasarkan literatur, metformin dan fitokimia dari EBJI memiliki beberapa persamaan pada target yang dituju dalam memperbaiki abnormalitas sel pada penderita diabetes mellitus tipe 2, tetapi memiliki mekanisme yang berbeda.

Mekanisme metformin sendiri dalam memperbaiki kerusakan sel dengan mengaktivasi enzim *adenosin-monophosphateactivated-protein kinase* (AMPK). Aktivasi AMPK oleh metformin akan menghambat enzim *asetil-koenzime A carboxylase*, yang berfungsi pada proses metabolisme lemak. Proses ini akan menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim-enzim yang berperan pada lipogenesis. Selain itu enzim AMPK di hati akan menurunkan *expresi sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP-1), suatu *transcription factor* yang berperan pada patogenesis resistensi insulin, dislipidemia, dan steatosis hati (perlemakan). Jadi enzim AMPK ini mempunyai peran yang dominan pada proses metabolisme glukosa dan lemak di dalam hati, dan mungkin

berperan pula pada beberapa mekanisme yang menunjukkan keuntungan dari metformin, seperti peningkatan ekspresi dari *hexokinase* di dalam otot dan peningkatan *glucose transporter (GLUT)* dalam sel.

Walaupun metformin mampu mengaktivasi enzim AMPK yang berperan ganda, hasil pemberian EBJI yang menunjukkan hasil lebih baik, kemungkinan dikarenakan kandungan fitokimia biji jantan hitam yang lebih banyak dan semuanya mampu berperan efektif dengan mekanisme yang berbeda, seperti tanin PUFA dan *phytosterol* yang berperan sebagai antihiperlipidemic.

Fitokimia pada ekstrak biji jantan juga mempunyai persamaan mekanisme dengan metformin yaitu aktivasi AMPK. Benhaddou (2008) menjelaskan Ekstrak jantan hitam meningkatkan aktivitas mediator utama yang mempunyai efek terhadap insulin dan aktivitas *AMP-activated protein kinase (AMPK)*, regulasi enzim metabolik yang utama. Inilah yang berperan dalam penanganan diabetes, obesitas dan sindrom metabolik.

Hasil lain pengukuran kadar HDL-C dan LDL-C yang didapat tidak sebanding dengan semakin besarnya dosis yang diberikan. Hasil pengukuran kadar HDL-C yang didapat pada kelompok tikus yang diberi EBJI dengan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K4) lebih rendah daripada pada dosis yang diberikan pada kelompok K3, yaitu sebesar 43,5 mg/dl.

Hasil pengukuran kadar LDL-C yang didapat pada kelompok tikus yang diberi EBJI dengan dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5% (K4) sebesar 11,5 mg/dl, hasil ini lebih tinggi daripada pada hasil yang didapat pada kelompok K2 dan K3. Hasil pengukuran yang tidak sebanding dengan konsentrasi pemberian dosis ini,

menurut literatur hal tersebut dikarenakan konsentrasi dosis yang diberikan terlalu tinggi, sehingga memicu reaksi yang justru memperbanyak radikal bebas.

Menurut Gordon (1990) laju oksidasi dipengaruhi oleh konsentrasi antioksidan yang ditambahkan. Pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik sering lenyap sehingga terjadi perubahan sifat yang semula antioksidan menjadi prooksidan. Pengaruh jumlah konsentrasi pada laju oksidasi tergantung pada struktur antioksidan, kondisi dan sampel yang diuji. Antioksidan hanya akan berfungsi ketika ada senyawa pro-oksidaan (pemicu proses oksidasi) dalam tubuh. Ketika dosis antioksidan dan pro-oksidaan tidak seimbang atau kadar antioksidan tinggi sedangkan pro-oksidaan rendah, maka tubuh akan membentuk senyawa pro-oksidaan untuk menyeimbangkan kadarnya dengan antioksidan, dan hal ini akan membuat sel-sel radikal bebas tidak bisa diperbaiki lagi.

Suatu senyawa dapat bertindak sebagai antioksidan atau pro-oksidaan ditentukan oleh potensial reduksi standar 1 elektron (standard 1 electron reduction potential). Misalnya, potensi reduksi standar 1 elektron untuk radikal-radikal alkil, peroksil, dan alkoksil dari asam lemak tak jenuh jamak (PUFA), masing-masing adalah 600, 1000, dan 1600 mV. Jadi agar suatu antioksidan dapat bekerja mencegah oksidasi lipid, potensial reduksi terhadap radikal-radikal bebas tersebut harus lebih rendah dari 600 mV (lebih rendah dari potensial reduksi PUFA). Sebagai contoh, vitamin C dan tokoferol yang mempunyai potensial reduksi yang lebih rendah (masing-masing 282 dan 480 mV) dapat memberikan 1 atom hidrogen kepada radikal peroksil dari PUFA, sebelum PUFA memberikannya (Gordon, 1990).

Efek antidiabetik Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) dari literatur di atas dapat disimpulkan muncul melalui beberapa jalur. Jalur pertama adalah dengan memperkuat pengeluaran insulin dari pankreas yang disebabkan karena jintan hitam mempunyai efek protektif terhadap kerusakan sel beta pankreas akibat streptozotocin yang meningkatkan radikal bebas dan menjaga integritas sel pankreas dan jintan hitam juga bekerja dengan cara meningkatkan proliferasi dan regenerasi sel beta pankreas yang telah rusak. Jalur kedua adalah menekan pembentukan kolesterol jahat akibat metabolisme lipid dengan mengkonversi kolesterol menjadi asam empedu melalui mekanisme yang irreversibel dan merupakan proses akhir dari katabolisme kolesterol.

Kandungan biji jintan hitam yang kaya akan antioksidan mampu memperbaiki kerusakan sel β pankreas akibat radikal bebas serta memperbaiki fluiditas dan struktur membran sel yang rusak akibat peroksidasi lipid yang disebabkan pembentukan radikal bebas yang sangat reaktif terhadap lipid sehingga sensitivitas insulin pada membran bisa meningkat. Sel β pankreas yang kembali sehat juga diharapkan lebih produktif dalam menghasilkan insulin sehingga mampu meningkatkan pengambilan glukosa dan menekan penggunaan lemak dari adiposit sebagai bahan baku metabolisme energi dengan cara menekan aktifitas hormon sensitives lipase. Dengan menurunnya penggunaan lemak dari adiposit diharapkan mampu menurunkan pembentukan radikal bebas yang berlebih dan menurunkan efek hiperlipidemik akibat metabolisme lemak.

4.3 Kajian Keislaman

Komplikasi dislipidemia akibat diabetes mellitus yang disebabkan tidak terkontrolnya pola konsumsi makanan sangat berbahaya karena dapat menyebabkan aterosklerosis yang dapat memicu kejadian penyakit jantung koroner, efek yang berbahaya dari berlebih-lebihan dalam konsumsi makanan ini sudah dijelaskan oleh Allah Swt dalam firmanNya dalam surat Thahaa (20): 81.

كُلُوا مِنْ طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَلَا تَطْغَوْا فِيهِ فَيَحِلَّ عَلَيْكُمْ غَضَبِي ۖ وَمَنْ تَحَلَّىٰ عَلَيْهِ
غَضَبِي فَقَدْ هَوَىٰ ﴿٨١﴾

Artinya: *Makanlah di antara rezki yang baik yang telah Kami berikan kepadamu, dan janganlah melampaui batas padanya, yang menyebabkan kemurkaan-Ku menimpamu. dan Barangsiapa ditimpa oleh kemurkaan-Ku, Maka Sesungguhnya binasalah ia.*

Kata (طَيِّبَاتٍ) berarti “yang baik”, baik yang dimaksud yaitu baik bentuknya, baik cara mendapatkannya dan baik cara menggunakannya. Sedangkan kata (لَا تَطْغَوْا) berarti “janganlah melampaui batas”, menurut al-Maraghi (1992) maksud dari ayat ini yaitu, Allah Swt mengizinkan umat manusia untuk makan dan menikmati rezeki yang baik yang telah dilimpahkan kepada manusia, tetapi Allah Swt melarang untuk melampaui batas dalam menikmati rezekiNya, yaitu dengan melanggar ketentuan-ketentuan Allah Swt seperti bersikap berlebihan, tidak mensyukuri dan menggunakannya untuk berbuat maksiat, dan menahan hak-hak yang wajib dikeluarkan, sehingga ditimpa kemurkaan. Barang siapa ditimpa kemurkaan Allah Swt, kesengsaraan akan selalu menyertainya. Kemurkaan Allah

Swt bisa berupa apa saja, termasuk penyakit yang muncul akibat berlebihan dalam pola makan.

Keyakinan kepada keesaan Allah Swt hanya dapat direalisasikan dengan berupaya melakukan yang terbaik termasuk menghilangkan unsur-unsur yang merugikan dengan cara dan metode yang diperintahkan Allah SWT (Al-Jauziyah, 2008). Ketika sakit, salah satu cara mencari kesembuhan yang aman dan tidak keluar dari syariat adalah mengikuti ajaran sunnah rasul seperti berobat menggunakan jintan hitam atau *habbatus sauda*. Rasulullah Saw bersabda:

عَلَيْكُمْ بِهِدِ الْحَبَّةِ السَّوْدَاءِ فَإِنَّ فِيهَا شِفَاءً مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ

Artinya: “Hendaklah kalian menggunakan *habbatus sauda*’ karena ia mengandung obat untuk setiap penyakit, kecuali kematian (HR. Bukhari: 592).

Terlepas dari kekhususan jintan hitam di atas, Allah Swt telah menjelaskan kebaikan yang dimiliki oleh tumbuh-tumbuhan di bumi ini termasuk jintan hitam lewat firmanNya dalam al-Qur’an surat Asy-Syu’araa’ (26): 7.

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: “dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?.”

Kata (زَوْجٍ كَرِيمٍ) berarti “tumbuh-tumbuhan yang baik”. Menurut tafsir Ibnu Katsir, Allah Swt mengingatkan kebesaran kekuasaanNya dan keagungan kemampuanNya, Dialah Yang Maha Kuasa yang telah menciptakan bumi dan menumbuhkan di dalamnya tumbuh-tumbuhan yang baik yang bisa dimanfaatkan oleh manusia dan hewan (Ghoffar, 2007). Menurut tafsir Jalalain kata tumbuhan-

tumbuhan yang baik berupa tumbuh-tumbuhan yang bermanfaat bagi mahluk hidup, termasuk di dalamnya adalah tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai pengobatan. Sebagian besar tanaman mengandung ratusan jenis senyawa kimia, baik yang telah diketahui jenis dan khasiatnya ataupun yang belum diketahui jenis dan khasiatnya. Senyawa kimia merupakan salah satu bahan dasar dalam pembuatan obat dari berbagai hasil pengkajian menunjukkan bahwa tanaman daerah tropis mempunyai potensi yang cukup besar untuk dikembangkan sebagai obat (Al-Qarni, 2008).

Dalam hal ini manusia diberi kesempatan yang luas untuk mengambil manfaat yang lebih banyak dari alam semesta dengan cara berfikir dan berusaha untuk meningkatkan nilai tambah ciptaan-Nya menjadi suatu ilmu pengetahuan. Adapun cara-cara yang bisa ditempuh antara lain mengungkap apa saja kandungan dan manfaat dari tumbuhan-tumbuhan yang diciptakan Allah SWT seperti jintan hitam ini, khususnya untuk kepentingan pengobatan.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak biji jintan Indonesia (*Nigella sativa* .L) dapat mempengaruhi kadar kolesterol-HDL dan kolesterol-LDL serum darah tikus model diabetes mellitus tipe 2, diduga dengan mekanisme perbaikan resistensi dan sensitivitas insulin serta kontrol terhadap sintesis asam lemak yang berlebih.
2. Dosis pemberian ekstrak biji jintan Indonesia (*Nigella sativa* .L) yang paling efektif untuk meningkatkan kadar kolesterol-HDL dan menurunkan kadar kolesterol-LDL adalah pada dosis 48 mg/Kg BB/hari dengan pengaruh yang sangat nyata terhadap kadar kolesterol-HDL. Dosis 72 mg/Kg BB/hari cukup efektif untuk menaikkan kadar kolesterol-HDL, tetapi tidak lebih baik untuk menurunkan kadar kolesterol-LDL dibanding dosis 24 mg/Kg BB/hari.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai biji jintan hitam Indonesia sebagai agen antidislipidemi, dengan metode lain yang bisa lebih menunjukkan pengaruh nyata dari perbaikan biji jintan hitam terhadap kekacauan metabolisme lipid akibat diabetes mellitus tipe 2.

Daftar Pustaka

- Abu khader M, Majed. 2012. Thymoquinone: A Promising Antidiabetic Agent. *International Journal Diabetic in Developing Countries*: Vol. 32.
- Adam J.M.F. 2010. *Dislipidemia*. Dalam: AW Sudoyo, B Setiyohadi, I Alwi, M Simadibrata K, S Setiadi (eds). *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. Edisi 5*. Jakarta: Interna Publishing.
- Adhi, Bayu.T1, Rodiyatul F. S. dan Hermansyah,2011. An Early Detection Method of Type-2 Diabetes Mellitus in Public Hospital. *Telkonnika*: Vol.9, No.2.
- Alberti, K. G., Zimmet,P., and Shaw, J. 2005. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrom-A New Worldwide Definition. *Lancet* 366 (9491).
- Almatsier, S., 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Alrasyid H. (2009). *Potensi tempe kedelai dalam terapi nutrisi medik pada obesitas dewasa dengan komorbid*. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Astrup, A., 2008. *Diet High In Monounsaturated Fatty Acids Helps To Regulat Blood Glucose*.
- Ash-Shayim, M. (2012). *Sehat Dengan Herbal Pilihan*. Solo: Pustaka Arafah.
- Bahri, A., 2004. *Disiplidemia Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner*. e-USU Repositor. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Bailey C, Turner R., 1996. Metformin. *English Journal Medicine*: Vol. 334, No. 9.
- Bays H.E., et al. (2013). Obesity, Adiposity and Dyslipidemia: A Concensus Statement from The National Lipid Association. *Journal Of Clinical lipidolog*: Vol. 7.
- Benhaddou-Andaloussi, A., L. C. Martineau, D. Spoor, T. Vuong, C. Leduc, E. Joly, A. Burt, B. Meddah, A. Settaf, J. T. Arnason, M. Prentki, P. S. Haddad, 2008. *Antidiabetic Activity of Nigella sativa Seed Extract in*

Cultured Pancreatic β -cells, Skeletal Muscle Cells, and Adipocytes.
Pharmaceutical Biology.

- Burits M, Bucar F,. 2000. Antioxidant activity of Nigella sativa essential oil. *Phytother Res*: Vol: 14.
- Demam, J.M.,. 1997. *Kimia Makanan*. Bandung: Penerbit ITB
- El Daly, E. S.1994. The effect of Nigella sativa L. on certain aspect of carbohydrates and key hepatic enzymes in serum of rat. *Journal of Islamic Academy of Science*: Vol 7, No 2.
- Federer, W. 1991. *Statistics and Society : Data Collection and Interpretation*. Edisi 2. New York : Marcel Dekker.
- Fernandez M.L. and West K.L. 2005. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *Journal Nutrition*: Vol. 135, No. 8
- Fickova, M., P. Hubert, G. Crémel, C. Leray, 1998. Dietary (n-3) and (n-6) Polyunsaturated Fatty Acids Rapidly Modify Fatty Acid Composition and Insulin Effects in Rat Adipocytes. *Journal of Nutrition*: Vol 128, No 3.
- Ghoffar, M. Abdul dan al-Atsari, Abu Ihsan. 2007. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 3. Buku Terjemahan. Abdullah bin Muhammad bin Abdurrahman bin Ishaq Al-Syaikh*, Judul Asli: *Lubaabut Tafsiiir Min Ibni Katsiir*. Bogor: Pustaka Imam.
- Gordon, M.H. 1990. *The Mechanism of Antioxidants Action In Vitro*. In B.J.F. Hudson, editor. *Food Antioxidants*. London: Elvesier Applied Science
- Gordon, P.M. 2003. *Hyperlipidemia and Dyslipidemia*. In Ehrman JK. *Clinical Exercise Physiology*. Champaign: Human Kinetics.
- Grundy, S. M. 2006. *Nutrition in the Management of Disorder of serum Lipids and Lipoprotein. Modern Nutrition in Heath and Disease. 10th Ed*. Lippincott Williams and Wilkins: Baltimore.
- Gustaviani, R., 2007. *Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus*. Dalam : A. W. Sudoyo, dkk (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 3 Edisi 4*. Jakarta : Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hawsawi, Z. A., B. A. Ali, A. O. Bamosa, 2001. Effect of Nigella (black seed and thymoquinone on blood glucose in albino rats. *Annals of Saudi Medicine*: Vol, 21.

- Hubrecht, R. and Kirkwood, J. 2010. *The UFAW Handbook of The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*. Edisi ke-8. Universities Federation for Animal Welfare.
- Hutapea, Johnny Ria. 1994. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jakarta: Depkes RI.
- Indraswari, Wiwi. 2010. *Hubungan Indeks Glikemik Asupan Makanan Dengan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe-2 Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo*. Skripsi Sarjana. Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Al-Jauziyah, Ibnu Qayyim. 2008. *Praktek Kedokteran Nabi, penerjemeh Abu firly*. Jogjakarta: Hikam Putra.
- Jurnalis, Y.D., 2014. Peran Antioksidan pada Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Jurnal Kesehatan Andalas*: Vol. 3, No.1.
- Krinke, G. J. 2000. *The Laboratory Rat. The Handbook of Experimental Animals*. Academic Press.
- Lebowitz J. 2012. *The effect of obesity and overweight on health*. California: Parmacist.
- Lichtenstein, A. H. and Jones, P.J.H. 2006. *Lipids Absorption and Tranport. In Present Knowledge in Nutrition. 8th Ed*. Washington DC: ILSI Press.
- al-Mahally, Imam Jalal al-Din dan Imam Jalal al-Din al-Shuyuti. 1990. *Terjemah Tafsir Jalalain Berikut Asbab al-Nuzul*. Terj. Bahrn Abu Bakar. Bandung: CV. Sinar Baru Algensindo.
- Mahfur. 2012. *Perbandingan Profil Kromatogram Minyak Atsiri Jinten Hitam (Nigella Sativa L) Yang Berasal Dari Habasyah, India, Dan Indonesia Dengan Menggunakan Metode Kromatografi Gas*. Skripsi. Fakultas Farmasi Unmuh Surakarta.
- Mahley, R. W., Weisgraber, K.H., and Farese, R.V. 2003. *Disorder of Lipid Metabolism. In William Textbook of Endocrinology. 10th Ed*. Saunders: Philadelphia.
- Al-Majed, A. A., F. A. Al-Omar, M. N. Nagi, 2006. Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *Eropean Journal of Pharmacology*: Vol. 543.

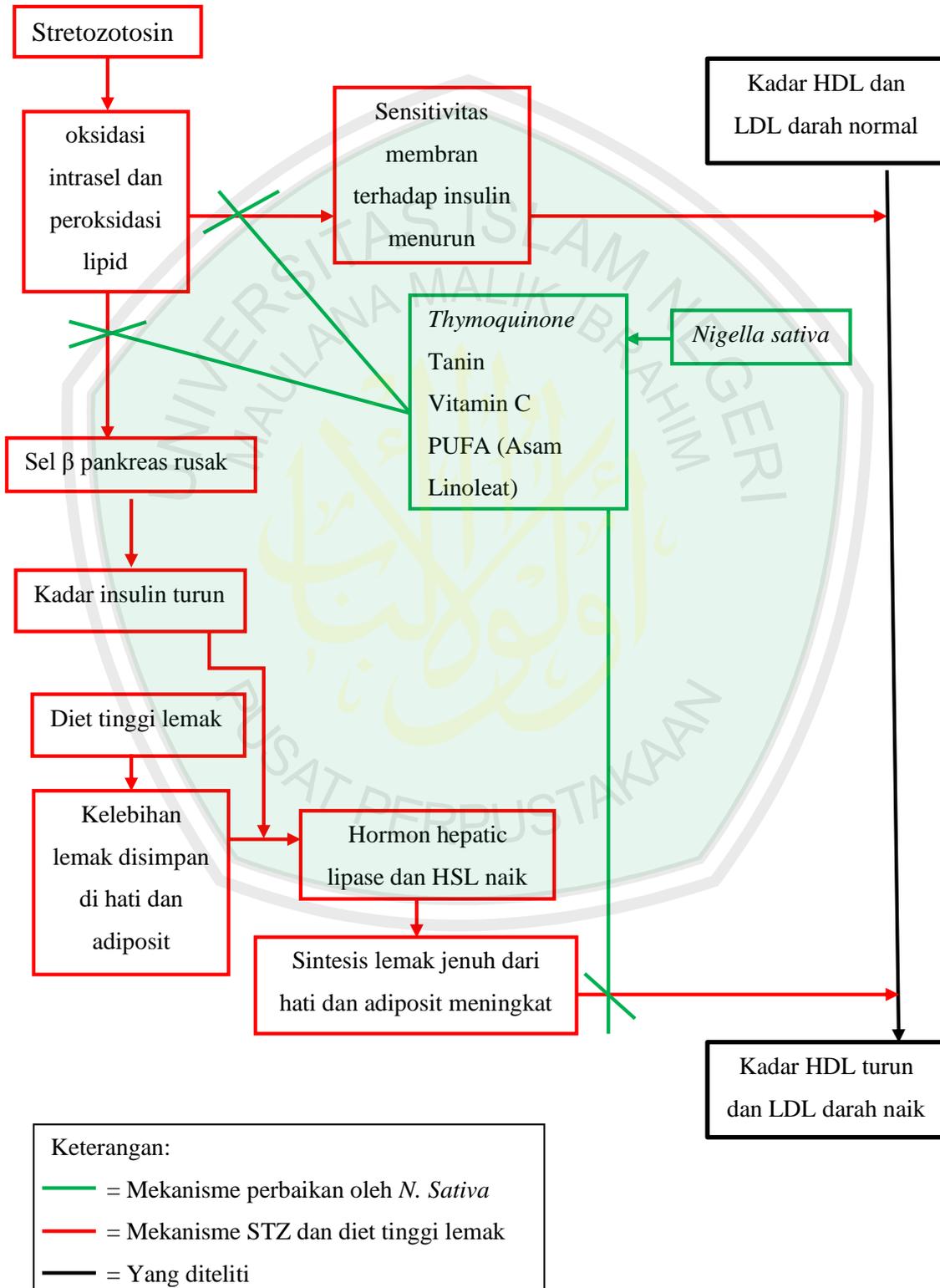
- Mansi, K. M. S., 2005. Effects of Oral Administration of Water Extract of *Nigella sativa* on Serum Concentrations of Insulin and Testosterone in Alloxan-induced Diabetic Rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*: Vol. 8, No. 8.
- Al-Maraghi, A.M., 1992, *Terjemah Tafsir Al-Maraghi*, Penerjemah: Abu bakar, B., Aly, H.N., dan Sitanggal, A.U. Semarang: Toha Putra.
- Marwan. 2005. Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Kadar GSH, MDA, Jumlah Serta Fungsi Sel Makrofag Alveolar Paru Tikus Wistar Yang Dipapar Asap Rokok Kronis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*: Vol. 21, No. 3.
- Mayes P. A, Botham KM. 2003. *Lipid Transport and Storage*. *Harper's illustrated Biochemistry*. 26 th ed. USA. Mc Graw Hill.
- Murray, K., R., Granner, K. D., Mayes, A. P., Rodwell, W. V. 2003. *Harper's Biochemistry*. 26 th Ed. Appleton & Lange Medical Books..
- Nickavar, B., F. Mojab, K. Javidnia, M. A. R. Amoli, 2003. *Chemical composition of the fixed and volatile oils of nigella sativa L.* from Iran. *Zeitschrift für Natureforschung*.
- Ngatidjan. 2006. *Metode Laboratorium dalam Toksikologi. Metode Uji Toksisitas*.
- Nugroho. 2009. *Respirasi Seluler*. [cited 2011 March 2]. Available from <http://biodas.files.wordpress.com/2007/09/04-respirasi-sel.ppt>.
- Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH,. 2003. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the american college of nutrition*: Vol. 22, No, 1.
- Pangkahila, W. 2011. *Anti Aging Medicine : Tetap Muda dan Sehat*. Cetakan ke-1. Jakarta : Penerbit Buku Kompas.
- Poedjiadi, A. 2007. *Dasar – Dasar Biokimia*. Jakarta: UI Press.
- Powers, Scott K. and Jackson, Malcolm J,. 2008. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiology Rev*: Vol. 88.
- Purnamasari, Dyah. 2009. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus*. Dalam : *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Edisi V. Jakarta: Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
- Al-Qarni, A. 2008. *Tafsir Muyassar Jilid 3*. Jakarta: Qisthi Press.

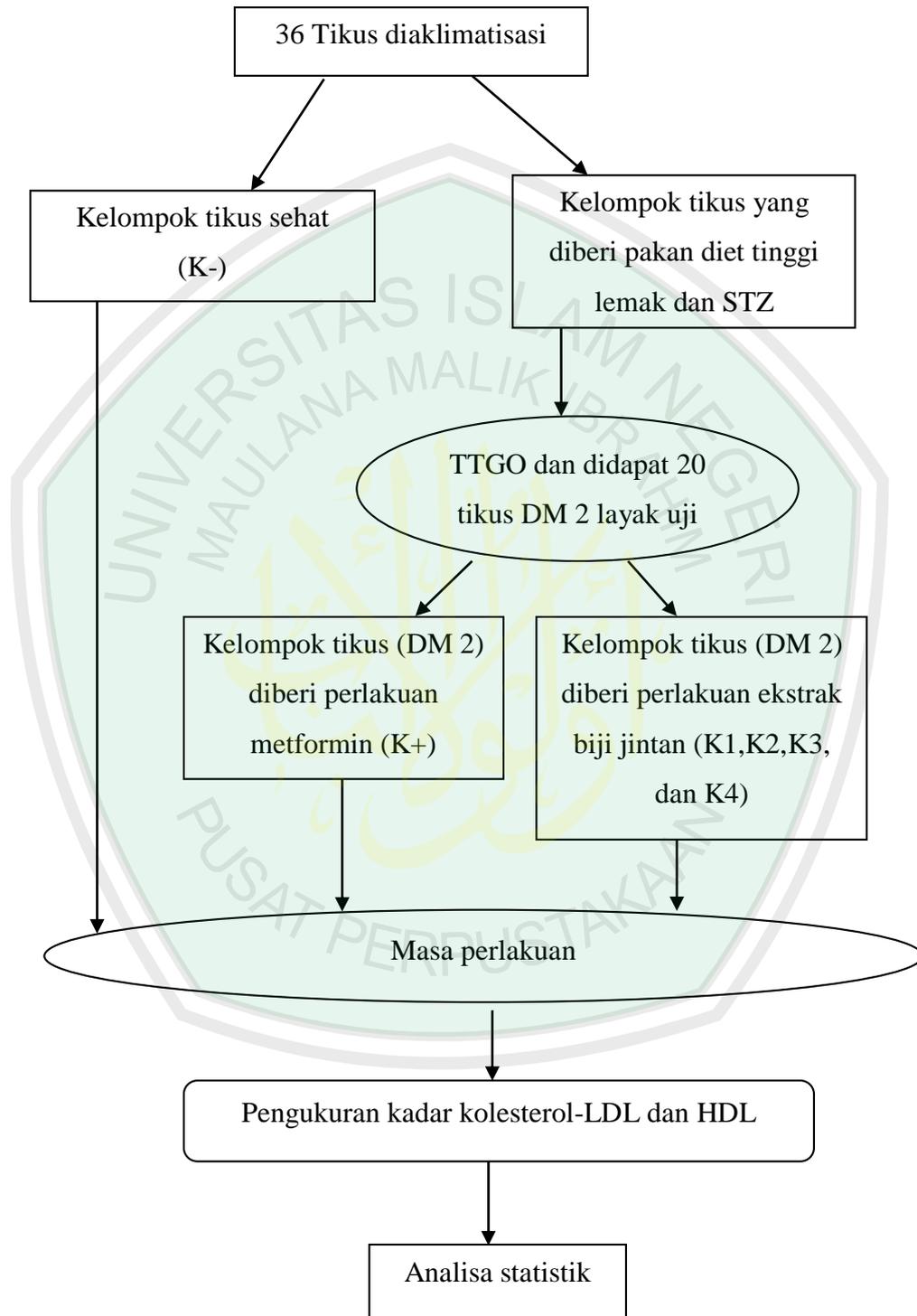
- Qian He. 2004. Antioxidant power of phytochemicals from Psidium guajava leaf. *Journal of Zhejiang University SCIENCE*: Vol. 5, No. 6 .
- Rader, D. J. And Hobbs, H.H. 2005. *In Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed.* New York: McGraw-Hill.
- Rakhmadany, dkk. 2010. *Makalah Diabetes Melitus*. Jakarta : Universitas Islam Negeri Jakarta.
- Rochid, H., H. Chevassus, R. Nmila, C.Guiral, P. Petit, M. Chokaï ,Y.Sauvaire. 2004. Nigella sativa seed extracts enhance glucose-induced insulin release from rat-isolated Langerhans islets. *Fundam Clin Pharmacol*: Vol. 18, No. 5
- Rolfes, S. R., K. Pinna, E. Whitney, 2006. *Understanding Normal and Clinical Nutrition*. Belmont, USA : Thompson Wadsworth.
- Setiawan, B,. 2005. *Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus*. Majalah Kedokteran Indonesia: Vol. 55, No. 2.
- Setyaningrum, Fitriana Annisa. 2007. *Nigella sativa (Jinten Hitam Pahit)*. http://toiusd.multiply.com/journal/item/95/Nigella_sativa_Jinten_Hitam (2 Maret 2016)
- Shahab, A., 2006. *Diagnosis dan Penatalaksanaan Diabetes Melitus (disarikan dari Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia: Perkeni 2006)*
- Shulman, G. I. 2000. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *Journal Clinical Investigation*: Vol. 106.
- Szkudelski, T., 2001. The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action In β Cells Of The Rat Pancreas. *Physiology Research*: Vol. 50.
- Tjitrosoepomo, H.S. 1998. *Botani Umum*. UGM Press. Yogyakarta.
- Tjekyan, Suryadi R.M, 2007. Risiko Penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kalangan Peminum Kopi Di Kotamadya Palembang Tahun 2006-2007. Department Of Public Health And Community Medicine, Medical Faculty, Sriwijaya University. *Makara Kesehatan*: Vol. 11, No. 2.
- Tjokroprawiro.1995. *Symposium Fluvastatin, Era Baru Penatalaksanaan Hiperkolesterolemia*: Surabaya.

- Tsalissavrina I, Wahono D, handayani D. 2006. Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Karbohidrat Dibandingkan Diet Tinggi Lemak Terhadap Kadar Trigliserida dan HDL Darah pada *Rattus novergicus* galur wistar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 22(2).
- Wardlaw, G. M., A. M. Smith., 2006. *Contemporary Nutrition*. Boston : Mc Graw Hill.
- WHO, 1999. *Defenition, Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus and Its Complication*.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Potensi dan Aplikasinya Dalam Kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius.
- World Health Organisation. 2012. *Obesity and inhibitor type-1 (PAI-1), tissue factor (TF), adiponectin, peroxisome proliferators activated overweight*. Geneva: WHO.
- Yulianti, S., E. Junaedi, 2006. *Sembuhkan Penyakit dengan Habbatus Sauda (Jinten Hitam)*. Tangerang : Agromedia Pustaka.
- Yunir,. Em. 2008. Perkembangan Terkini Metformin Sebagai Obat Anti Diabetik Oral. *Dexa Media*: No. 1, Vol. 2.
- Yusuf, M.S. 2014. *Efektivitas Penggunaan Jintan Hitam (Nigella Sativa) Dalam Proses Percepatan Penyembuhan Luka Setelah Pencabutan Gigi*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
- Zhang, Ming, Lv., Xiao-Yan, Li., Chen, Li. 2008. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*.
- Zhou, Gaochao,. Robert Myers, Ying Li, Yuli Chen, Xiaolan Shen, Judy Fenyk-Melody, Margaret Wu, John Ventre, Thomas Doebber, Nobuharu Fujii, Nicolas Musi, Michael F. Hirshman, Laurie J. Goodyear, and David E. Moller,. 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*: Vol 108, No 08.

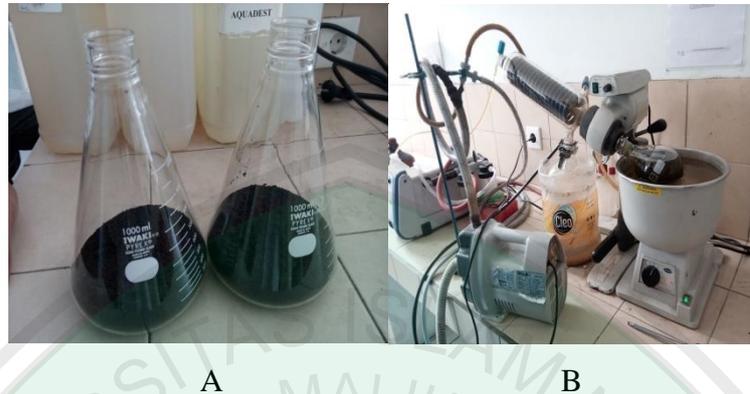
LAMPIRAN

Lampiran 1. Kerangka konsep penelitian



Lampiran 2. Alur Penelitian

Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian



Gambar 1. Ekstraksi biji jantan hitam

A: Persiapan ekstraksi biji jantan hitam

B: Ekstraksi biji jantan hitam dengan *rotary evaporator*



A

B

C



D

Gambar 2. Pemberian diet tinggi lemak dan injeksi sterptozotosin

A: Pembuatan lemak sapi dari gajih

B: Pencampuran lemak sapi dan pakan BR1

C: Persiapan pembuatan larutan STZ

D: Injeksi streptozotosin



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

A: Persiapan larutan ekstrak jintan dengan pelarut Na CMC 0,5% dan metformin.

B: Terapi oral ekstrak biji jintan hitam

C: Inklusi dengan tes toleransi glukosa oral



A

B

C



D

E

F

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

- A: Pengambilan darah tikus dari jantung
- B: Serum yang diperoleh
- C: Persiapan reagen untuk pengukuran HDL
- D: Persiapan alat untuk pengukuran HDL
- E: Pencampuran sampel dengan reagen
- F: Pengukuran HDL dengan *blood analyzer*

Lampiran 4. Data Pengukuran Kadar LDL-C dan HDL-C

1. Kadar LDL-C

Perlakuan	Ulangan				Rata-rata (mg/dl)
	1	2	3	4	
K(-)	9	8	8	10	8,75
K(+)	8	8	7	11	8,5
K1	11	15	10	16	13
K2	13	6	13	10	10,5
K3	9	8	7	8	8
K4	15	9	11	11	11,5

2. Kadar HDL-C

Perlakuan	Ulangan				Rata-rata (mg/dl)
	1	2	3	4	
K(-)	46	42	38	36	40,5
K(+)	41	38	37	39	38,75
K1	30	21	18	18	21,75
K2	35	36	34	32	34,25
K3	70	51	49	52	55,5
K4	41	45	42	46	43,5

Keterangan:

- g. K1 (DM 2) diberi Na CMC 0,5% (tanpa ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam).
- h. K2 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 24 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- i. K3 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 48 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- j. K4 (DM 2) diberi ekstrak etanol 80 % biji jintan hitam secara peroral dosis 72 mg/kg BB + Na CMC 0,5%.
- k. K(+) (DM 2) diberi metformin secara peroral dosis 0,045 mg/g BB + Na CMC 0,5%.
- l. K(-) (Tikus sehat) diberi Na CMC 0,5%.

Lampiran 5. Hasil Analisis ANOVA Rata-rata Kadar HDL-C dan LDL-C

1. Analisis Kadar HDL-C

NonParametric Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
perlakuan	24	3.50	1.745	1	6
ulangan	24	2.50	1.142	1	4
Ln_hdl	24	3.6200	.31820	2.89	4.25

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		perlakuan	ulangan	Ln_hdl
Normal Parameters ^{a,b}	N	24	24	24
	Mean	3.50	2.50	3.6200
	Std. Deviation	1.745	1.142	.31820
Most Extreme Differences	Absolute	.138	.169	.176
	Positive	.138	.169	.107
	Negative	-.138	-.169	-.176
	Kolmogorov-Smirnov Z	.678	.829	.862
	Asymp. Sig. (2-tailed)	.748	.498	.448

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

ONEWAY Ln_hdl BY perlakuan /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY
/MISSING ANALYSIS /POSTHOC=DUNCAN ALPHA(0.05).

Oneway

Descriptives

Ln_hdl

					95% Confidence Interval for Mean	
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound
K(-)	4	3.6969	.10861	.05431	3.5240	3.8697
K(+)	4	3.6564	.04375	.02188	3.5868	3.7260
K1	4	3.0566	.24094	.12047	2.6732	3.4400
K2	4	3.5327	.05040	.02520	3.4525	3.6129
K3	4	4.0058	.16365	.08182	3.7454	4.2662
K4	4	3.7716	.05478	.02739	3.6845	3.8588
Total	24	3.6200	.31820	.06495	3.4857	3.7544

Descriptives

Ln_hdl

	Minimum	Maximum
K(-)	3.58	3.83
K(+)	3.61	3.71
K1	2.89	3.40
K2	3.47	3.58
K3	3.89	4.25
K4	3.71	3.83
Total	2.89	4.25

Test of Homogeneity of Variances

Ln_hdl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.578	5	18	.063

ANOVA

Ln_hdl

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.016	5	.403	23.248	.000
Within Groups	.312	18	.017		
Total	2.329	23			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Ln_hdl

Duncan^a

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
K1	4	3.0566			
K2	4		3.5327		
K(+)	4		3.6564	3.6564	
K(-)	4		3.6969	3.6969	
K4	4			3.7716	
K3	4				4.0058
Sig.		1.000	.111	.257	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

2. Analisis Kadar LDL-C

NonParametric Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
perlakuan	24	3.50	1.745	1	6
ulangan	24	2.50	1.142	1	4
ldl	24	10.04	2.710	6	16

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		perlakuan	ulangan	ldl
Normal Parameters ^{a,b}	N	24	24	24
	Mean	3.50	2.50	10.04
	Std. Deviation	1.745	1.142	2.710
Most Extreme Differences	Absolute	.138	.169	.153
	Positive	.138	.169	.153
	Negative	-.138	-.169	-.101
Kolmogorov-Smirnov Z		.678	.829	.752
Asymp. Sig. (2-tailed)		.748	.498	.624

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

	95% Confidence Interval for Mean					
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound
K(-)	4	8.75	.957	.479	7.23	10.27
K(+)	4	8.50	1.732	.866	5.74	11.26
K1	4	13.00	2.944	1.472	8.32	17.68
K2	4	10.50	3.317	1.658	5.22	15.78
K3	4	8.00	.816	.408	6.70	9.30
K4	4	11.50	2.517	1.258	7.50	15.50
Total	24	10.04	2.710	.553	8.90	11.19

Descriptives

Idl

	Minimum	Maximum
K(-)	8	10
K(+)	7	11
K1	10	16
K2	6	13
K3	7	9
K4	9	15
Total	6	16

Test of Homogeneity of Variances

Idl

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.648	5	18	.058

ANOVA

Idl

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	77.208	5	15.442	3.029	.037
Within Groups	91.750	18	5.097		
Total	168.958	23			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

ldl

Duncan^a

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
K3	4	8.00	
K(+)	4	8.50	
K(-)	4	8.75	
K2	4	10.50	10.50
K4	4	11.50	11.50
K1	4		13.00
Sig.		.062	.155

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

Lampiran 6. Penentuan dan Perhitungan Dosis

1. Dosis Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam Indonesia

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

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

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

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

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

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

2. Dosis Metformin

Dosis Metformin untuk manusia adalah 500 mg/Kg BB

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

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

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

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

Jumlah Metformin yang dibutuhkan = Dosis x jumlah tikus

$$= 3,15 \text{ mg/ tikus} \times 4 \times 2,5 \text{ cc.}$$

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

3. STZ

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

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

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

4. Ekstrak etanol 80% biji jintan hitam

Rumus = Dosis x berat badan mencit

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

Keterangan: Berat badan tikus = 200 g

Jumlah sampel tiap kelompok = 4 ekor

Sehingga perhitungan tiap dosis adalah:

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

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

$$70 \text{ ml adalah jumlah pengulangan} \times \text{jumlah hari terapi} \times 2,5 \text{ ml} = 4 \times 28 \times 2,5 \text{ ml}$$

$$= 70 \text{ ml}$$

Maka, ekstrak ditimbang sebanyak 3.386,88 mg dan dilarutkan ke dalam 70 ml

CMC-Na 0,5%

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

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

Maka, ekstrak ditimbang sebanyak 6.773,76 mg dan dilarutkan ke dalam 70 ml

CMC-Na 0,5%

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

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

Maka, ekstrak ditimbang sebanyak 10.160,64 mg dan dilarutkan ke dalam 70

ml CMC-Na 0,5%

Sehingga total ekstrak biji jintan hitam yang dibutuhkan adalah 20.321,28 mg =

20,32128 g. Dan total CMC-Na 0,5% yang dibutuhkan adalah 210 ml.



KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No.50 Malang (0341) 558933 Fax. (0341) 558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Vikki Ainuzzakki
 NIM : 12620032
 Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Biologi
 Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia Terhadap Kadar LDL-C dan HDL-C Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus Tipe 2
 Pembimbing : Dr. Hj. Retno Susilowati, M.Si

No.	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	2 Maret 2016	Konsultasi Judul	1.
2.	7 Maret 2016	Konsultasi Bab I	2.
3.	10 Maret 2016	Revisi Bab I	3.
4.	14 Maret 2016	Revisi Bab I, Konsultasi Bab III	4.
5.	17 Maret 2016	Konsultasi Bab II, dan III	5.
6.	21 Maret 2016	Revisi Bab II dan III	6.
7.	24 Maret 2016	Revisi Bab I, II, dan III	7.
8.	28 Maret 2016	ACC Bab I, II, dan III	8.
9.	18 Mei 2016	Konsultasi Data	9.
10.	25 Mei 2016	Revisi Data	10.
11.	30 Mei 2016	Konsultasi IV	11.
12.	06 Juni 2016	Revisi Bab IV	12.
13.	09 Juni 2016	Revisi Bab IV dan V	13.
14.	13 Juni 2016	ACC Keseluruhan	14.
15.	29 Juni 2016	Revisi Keseluruhan Hasil Sidang	15.

Malang, 01 Juli 2016

Mengetahui,
 Ketua Jurusan Biologi



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



**KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No.50 Malang (0341) 558933 Fax. (0341) 558933**

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Vikki Ainuzzakki
 NIM : 12620042
 Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Biologi
 Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80% Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia Terhadap Kadar LDL-C dan HDL-C Serum Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus Tipe 2
 Pembimbing : Umayatus Syarifah, M.A

No.	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1	7 Maret 2016	Konsultasi Bab 1 Agama	1.
2	14 Maret 2016	Konsultasi Bab 1 dan 2 Agama	2.
3	21 Maret 2016	Revisi Bab 1 dan 2 Agama	3.
4	30 Mei 2016	Konsultasi Bab IV Agama	4.
5	09 Juni 2016	Revisi Bab IV Agama	5.
6	15 Juni 2016	ACC Keseluruhan Agama	6.

Malang, 01 Juli 2016
 Mengetahui,
 Ketua Jurusan Biologi



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