

## Efek Pemberian Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *Streptozotocin*

Shania Evingelinda<sup>1</sup>, Evi Kurniawaty<sup>2</sup>, Anggraeni Janar Wulan<sup>3</sup>, Iswandi Darwis<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit heterogen, ditandai dengan hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh defek sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Namun, dalam terapi diabetes melitus, obat hipoglikemia oral menimbulkan efek samping berupa keluhan saluran pencernaan pada pasien, hipoglikemi, dan penurunan berat badan. Ekstrak biji jintan hitam sebagai sebagai terapi herbal dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*. Penelitian ini menggunakan *pre* dan *post test control group design* dengan jumlah sampel 32 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 4 kelompok dengan perlakuan selama 21 hari. Kelompok K- diberikan akuades 2 ml. Kelompok K+ diberi injeksi *streptozotocin* 20 mg/kgBB. Kelompok P1 diberi injeksi *streptozotocin* 20 mg/kgBB dan metformin 40 mg/kgBB. Kelompok P2 diberi injeksi *streptozotocin* 20 mg/kgBB dan ekstrak biji jintan hitam 200 mg/kgBB. Penilaian kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan glukometer. Hasil selisih rerata kadar glukosa darah *pre* dan *post test* pada K1, K2, P1, dan P2 secara berurutan adalah 2,34 mg/dl, 157,4 mg/dl, 251,33 mg/dl, dan 185,33 mg/dl. Penelitian ini menggunakan uji parametrik *one-way ANOVA* ( $p < 0,05$ ) dan dilanjutkan uji *post-hoc Bonferroni* ( $p < 0,05$ ). Pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat memberikan efek penurunan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin*.

**Kata Kunci:** Diabetes melitus, ekstrak biji jintan hitam, *streptozotocin*

## Effect of Giving Black Cumin (*Nigella sativa*) Seed Extract on Reducing Blood Sugar Levels of White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Streptozotocin

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous disease, characterized by chronic hyperglycemia caused by defects in insulin secretion, insulin action, or both. However, in diabetes mellitus therapy, oral hypoglycemia drugs cause side effects in form of digestive tract complaints in patients, hypoglycemia, and weight loss. Black cumin seed extract as a herbal therapy can reduce blood glucose levels. This study aims to determine effect of administering Black Cumin (*Nigella sativa*) extract in reducing blood glucose levels in white rats induced by streptozotocin. This study used a pre and post test control group design with a sample size of 32 white rats divided into 4 groups with treatment for 21 days. The group K- was given 2 ml of distilled water. The group K+ was given an injection of 20 mg/kgBW streptozotocin. The group P1 was given an injection of streptozotocin 20 mg/kgBW and metformin 40 mg/kgBW. The group P2 was given an injection of 20 mg/kgBW streptozotocin and 200 mg/kgBW black cumin seed extract. Assessment of blood glucose levels is carried out using a glucometer. The results of the difference in the mean pre and post test blood glucose levels at K1, K2, P1, and P2 respectively were 2,34 mg/dl, 157,4 mg/dl, 251,33 mg/dl, and 185,33 mg/dl. This study used a one-way ANOVA parametric test ( $p < 0.05$ ) and continued with the post-hoc Bonferroni test ( $p < 0.05$ ). Administration of black cumin seed extract (*Nigella sativa*) can have effect of reducing blood glucose levels in white rats (*Rattus norvegicus*) induced by streptozotocin.

**Keywords:** Black cumin seed extracts, diabetes mellitus, *streptozotocin*

Korespondensi: Shania Evingelinda, alamat Jl. Abdul Muis 9 No.45, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, HP 08985714199, e-mail [shaniaevingelinda321@gmail.com](mailto:shaniaevingelinda321@gmail.com)

### Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang menjadi masalah utama

penyakit metabolik di dunia. Pada tahun 2017, terdapat 425 juta orang yang hidup dengan DM di dunia dan diperkirakan akan

meningkat menjadi 629 juta orang pada tahun 2045. Sedangkan di Asia Tenggara, dari 82 juta pada tahun 2017, menjadi 151 juta pada tahun 2045. Indonesia merupakan negara ke-7 dari 10 besar negara yang diperkirakan memiliki jumlah penderita DM sebesar 5,4 juta pada tahun 2045 serta memiliki angka kendali kadar gula darah yang rendah.<sup>1</sup>

Pada pengobatan DM, penggunaan obat antidiabetes merupakan pilihan utama dalam penanganan DM. Dalam penggunaan obat antidiabetes biasanya berlangsung lama dengan efek yang ditimbulkan cukup besar. Obat yang sering digunakan dalam terapi DM adalah golongan sulfonilurea dan biguanid.<sup>2</sup> Salah satu contoh obat antidiabetes golongan sulfonil urea adalah glibenklamid dan salah satu contoh golongan biguanid adalah metformin.<sup>3</sup>

Glibenklamid merupakan generasi kedua dari golongan sulfonilurea yang menurunkan kadar glukosa darah dengan menstimulasi sekresi insulin. Namun, penggunaan obat ini dalam jangka panjang dilaporkan dapat menimbulkan efek hipoglikemia dan penurunan berat badan. Sedangkan metformin bekerja untuk menurunkan kadar glukosa yang menimbulkan penurunan glukoneogenesis hati. Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan metformin sebagai monoterapi adalah gangguan pencernaan seperti diare, mual, muntah, dan nyeri abdomen.<sup>4</sup>

Berdasarkan hal tersebut, pengobatan antidiabetes yang tersedia sekarang memiliki banyak kelemahan diantaranya adalah kurangnya perubahan/efek maksimal yang dapat dihasilkan oleh suatu obat (efikasi), sejauh mana efek merugikan yang nyata dari suatu obat yang dapat ditoleransi oleh pasien (tolerabilitas), dan atau adanya efek samping jika digunakan dalam jangka panjang.<sup>5</sup> Sehingga diperlukan suatu alternatif pengobatan yang khasiatnya tidak berbeda jauh dengan obat sintetik dengan harga yang relatif murah tetapi memiliki efek samping yang minim.

Tumbuhan telah lama digunakan sebagai salah satu terapi pengobatan tradisional dalam sejarah umat manusia. Menurut *World Health Organization* (WHO),

lebih dari tiga perempat masyarakat di dunia bergantung pada tanaman obat sebagai pelengkap pengobatan primer.<sup>6</sup> Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan salah satu tanaman yang dilaporkan memiliki berbagai efek terapeutik seperti antidiabetik, antioksidan, antikanker, hipolipidemik, dan sifat anti-inflamasi.<sup>7</sup>

Jintan hitam memiliki zat bioaktif utama, yaitu *thymoquinone* yang telah terbukti memiliki efek antidiabetik. Penelitian Abbasnezhad, membuktikan bahwa terjadi penurunan gula darah puasa yang signifikan pada hari ke 24 setelah pemberian 200 mg/kgBB ekstrak biji jintan hitam pada tikus diabetes.<sup>8</sup> Penelitian Benhaddou, melaporkan bahwa *thymoquinone* juga dapat menghambat glukoneogenesis melalui pengaktifan adenosin adenosin monofosfat protein kinase (AMPK) di otot dan hati pada percobaan secara *in vivo* pada *Meriones shawi* (hewan pengerat) dengan pemberian ekstrak etanol jintan hitam pada dosis 2 gr/kgBB selama 4 minggu.<sup>9</sup> Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *pre-post test control group design* dengan menggunakan 24 tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang berasal dari Balai Penelitian Veteriner (BALITVET) Institut Pertanian Bogor dengan usia 6-12 minggu dan berat badan 150-200 gram dipilih secara acak dan dibagi menjadi 4 kelompok.

Pembuatan ekstrak biji jintan hitam dilakukan di Lab Kimia Organik FMIPA Universitas Lampung. Penentuan dosis berdasarkan penelitian sebelumnya adalah 200 mg/kgBB. Dimana pada dosis tersebut dapat mengakibatkan penurunan gula darah pada tikus putih.

Tikus diaklimatisasi selama 10 hari, kemudian tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok. Selanjutnya tikus K- diberikan injeksi aquades 2 ml/hari selama 5 hari. Sementara itu, kelompok K+, P1, dan P2 diberikan injeksi *streptozotocin* 20 mg/kgBB secara intraperitoneal selama 5 hari. Pada hari ke-6, semua tikus pada kelompok kontrol dan perlakuan diperiksa kadar glukosa darahnya menggunakan glukometer untuk melihat perubahan kadar glukosa darah setelah induksi. Selanjutnya, Kelompok K- dan K+ diberikan aquades melalui sonde lambung selama 21 hari, sementara itu kelompok P1 diberi metformin selama 21 hari, dan kelompok P2 diberikan ekstrak biji jintan hitam selama 21 hari. Pada hari ke-28, tikus kembali diperiksa kadar glukosa darahnya untuk melihat perubahan kadar glukosa darah.

Setelah diberi perlakuan selama 28 hari, tikus dianestesi menggunakan *ketamine-xylazine* dan diterminasi menggunakan metode *cervical dislocation*. Bangkai tikus dimusnahkan dengan cara pembakaran di tempat khusus. Hasil rerata kadar glukosa darah kemudian diuji analisis statistik menggunakan program analisis statistik.

### Hasil

Setelah diberikan injeksi *streptozotocin* selama 5 hari, selanjutnya dilakukan pengukuran terhadap kadar glukosa darah sewaktu pada tikus putih pada hari ke-6. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus pada hari ke-6 tersaji pada tabel 1.

**Tabel 1.** Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Pada Hari ke-6

Kelompok perlakuan	Rerata glukosa darah tikus hari ke-6 (mg/dl)
K-	69,16
K+	208,67
P1	329,167
P2	296,83

Kelompok K+, P1, dan P2 menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal pada tikus yaitu 208,67 mg/dl, 329,167 mg/dl, dan 296,83

mg/dl. Sedangkan pada kelompok K- tidak menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal pada tikus yaitu 69,16 mg/dl. Selanjutnya pada hari ke-28, tikus kembali diperiksa kadar glukosa darah sewaktunya untuk melihat perubahan kadar glukosa darah tikus. Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus pada hari ke-28 tersaji dalam tabel 2.

**Tabel 2.** Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Pada Hari ke-28

Kelompok perlakuan	Rerata glukosa darah tikus hari ke-28 (mg/dl)	Selisih rerata glukosa darah tikus hari ke-6 dengan hari ke-28
K-	71,5	2,34
K+	366	157,4
P1	77,83	251,33
P2	111,5	185,33

Kadar glukosa darah pada tikus K- menunjukkan kenaikan sebesar 2,34 mg/dl. Kadar glukosa darah pada tikus K+ menunjukkan adanya kenaikan sebesar 157,4 mg/dl. Kadar glukosa darah pada tikus P1 menunjukkan penurunan sebesar 251,33 mg/dl. Kadar glukosa darah pada tikus P2 menunjukkan penurunan sebesar 185,33 mg/dl. Pemberian ekstrak biji jintan hitam mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus sebesar 185,33 mg/dl.

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan program statistik. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai  $p > 0,05$  pada setiap kelompok, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi secara normal. Selanjutnya dilakukan uji *Levene's* untuk mengetahui data memiliki varians yang sama atau tidak. Didapatkan hasil  $p = 0,062$  ( $p > 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa varians data homogen.

Berdasarkan hasil uji normalitas dan uji homogenitas dapat disimpulkan bahwa analisis komparatif yang digunakan pada penelitian ini adalah uji parametrik yaitu *one-way ANOVA*. Hasil analisis bivariat pada penelitian ini adalah  $p = 0,000^*$  ( $p < 0,05$ ) sehingga pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan minimal antara 2 kelompok pada pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*)

terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin*. Analisis data dilanjutkan dengan uji *post-hoc* Bonferroni untuk melihat perbedaan yang bermakna antar kelompok. Hasil dari uji analisis *post-hoc* Bonferroni disajikan dalam tabel 3.

**Tabel 3.** Uji *Post-Hoc* Bonferroni

Kelompok	K-	K+	P1	P2
K-	-	0,000*	0,001*	0,001*
K+	0,000*	-	0,000*	0,000*
P1	0,000*	0,000*	-	1,000
P2	0,000*	0,000*	1,000	-

\* $p < 0,05$  = bermakna

Berdasarkan tabel 2, terdapat data yang tidak memiliki perbedaan bermakna antar kelompok. Kelompok yang memiliki perbedaan bermakna adalah K- dengan K+ ( $p=0,000$ ), K- dengan P1 ( $p=0,003$ ), K+ dengan P1 ( $p=0,011$ ), K+ dengan P2 ( $p=0,000$ ), K+ dengan P3 ( $p=0,000$ ), serta P1 dengan P3 ( $p=0,000$ ). Sedangkan kelompok yang tidak memiliki perbedaan bermakna adalah kelompok K- dengan P2 ( $p=0,097$ ), K- dengan P3 ( $p=0,261$ ) serta P1 dengan P2 ( $p=0,127$ ).

Berdasarkan tabel 3, terdapat data yang tidak memiliki perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) antar kelompok. kelompok yang memiliki perbedaan rerata selisih kadar glukosa darah yang tidak bermakna adalah kelompok P2 dan P1 ( $p=1,000$ ) artinya ekstrak jintan hitam mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih seefektif metformin.

Kelompok yang memiliki perbedaan rerata selisih kadar glukosa darah yang bermakna adalah kelompok K- dan K+ ( $p=0,000$ ), artinya streptozotocin dengan dosis multiple rendah streptozotocin dapat meningkatkan kadar glukosa darah tikus. Kelompok K+ dan P1 juga memiliki perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ), artinya pemberian metformin dengan dosis 40 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi streptozotocin. Kelompok K+ dan P2 ( $p=0,000$ ) juga terdapat perbedaan bermakna, artinya ekstrak biji jintan hitam dengan dosis 200 mg/kgBB dapat

menurunkan kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi *streptozotocin*.

### Pembahasan

Setelah dilakukan penelitian dan pengolahan data, didapatkan hasil bahwa *streptozotocin* dengan dosis 20 mg/kgBB selama 5 hari dapat meningkatkan kadar glukosa darah yang signifikan. Pemberian ekstrak biji jintan hitam dengan dosis 200 mg/kg BB selama 21 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih seefektif metformin dengan dosis 40 mg/kgBB.

Pada kelompok K+, didapatkan kenaikan glukosa darah yang signifikan. Hal ini dikarenakan *streptozotocin* memiliki target spesifik, yaitu reseptor GLUT2 yang melimpah pada membran plasma sel  $\beta$  pankreas. *Streptozotocin* bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta langerhans pankreas dan menyebabkan kondisi hiperglikemi.<sup>10</sup>

Perbedaan selisih rerata kadar glukosa darah yang tidak bermakna, terdapat pada kelompok P1 (metformin) dan P2 (jintan hitam) dengan nilai ( $p = 1,000$ ), artinya jintan hitam mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih seefektif metformin. Hal ini karena jintan hitam memiliki *thymoquinone* sebagai konstituen utama yang bersifat antioksidan kuat dan tidak dimiliki oleh metformin.

*Thymoquinone* dalam aktivitas antioksidannya memiliki aksi pembersihan radikal bebas yang kuat terhadap anion superoksida dan meningkatkan gen transkripsi yang bertanggung jawab untuk produksi anti-oksidan alami seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroksidase terhadap sel yang rusak karena stress oksidatif. *Thymoquinone* yang merupakan antioksidan kuat, berfungsi melindungi sel akibat efek stress oksidatif yang ditimbulkan *streptozotocin*.<sup>11</sup>

Penelitian Abdelrazek, melaporkan bahwa *thymoquinone* dapat meningkatkan

proliferasi integritas sel  $\beta$  pankreas, sehingga akan meningkatkan sekresi insulin. Regenerasi sel beta secara endogen bisa terjadi melalui induksi proliferasi sel beta matur, diferensiasi/transdiferensiasi dari sel punca/sel progenitornya, atau dengan cara mempengaruhi beberapa komponen di dalam niche sel punca, sehingga mampu mengaktivasi sel punca yang sedang dalam keadaan tidak aktif.<sup>8</sup>

*Thymoquinone* juga bekerja melalui TLR4, aktivasi GPCR maupun TLR4 dapat menyebabkan transaktivasi reseptor EGF (EGFR) tanpa adanya ligan EGF.<sup>12</sup> Aktivasi EGFR di pankreas menyebabkan proliferasi sel beta. Di lain pihak, *thymoquinone* sebagai agonis GPCR di makrofag selanjutnya akan mengaktivasi jalur p38-mitogen-protein kinase (p38/MAPK).<sup>13,14</sup> Aktivasi jalur MAPK akan menyebabkan aktivasi jalur beta-catenin. Aktivasi jalur beta-catenin mengaktifkan cyclin D2 yang bertanggung jawab pada pembaharuan sel punca mesenkimal (MSC). Sel punca MSC yang sudah teraktivasi akan mengeluarkan faktor pertumbuhan HGF. Aktivasi MAPK juga akan mengaktivasi protein regulator transkripsi c-myc. HGF, c-myc dan cyclin D2 merupakan bagian dari *niche cell* yang berperan penting dalam induksi *quiescent endogenous mesenchymal stem cell* untuk regenerasi sel-beta pankreas. Terjadinya differensiasi dan regenerasi sel beta pankreas akan ditandai dengan meningkatnya ekspresi faktor transkripsi pankreas, Pdx-1 dan Nkx6.1.<sup>15</sup>

Saponin menstimuli pelepasan GLP-1.<sup>16</sup> Aktivasi reseptor GLP-1 memberikan efek proliferasi sel beta.<sup>17</sup> Saponin a-hederin dan nigellone merupakan agonis *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR $\alpha$   $\beta$ ). Aktivasi jalur PPAR $\alpha$   $\beta$  berperan dalam diferensiasi/maturasi sel  $\beta$ . Dengan aktivasi sel punca endogen dan proliferasi -diferensiasi sel  $\beta$  matur akan terjadi regenerasi sel  $\beta$  pankreas, sehingga menambah jumlah sel  $\beta$  dan selanjutnya dapat menghasilkan insulin secara adekuat dan gula darah akan terkontrol. Peningkatan sintesis dan sekresi insulin ditandai dengan peningkatan kadar c-peptide sebagai prekursor insulin.<sup>18</sup>

Selain itu, *thymoquinone* meningkatkan sensitivitas insulin dan *uptake* glukosa di sel adiposit dan mencegah aktivitas berlebih dari enzim fruktosa 1,6-bifosfatase dan glukosa 6-fosfatase yang merupakan enzim glukoneogenesis sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah.<sup>19</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Mohebbati dan Abbasali, membuktikan bahwa *thymoquinone* memiliki efek perlindungan pada disfungsi endotel yang terjadi pada hewan coba model diabetes. Hal ini dilakukan dengan beberapa mekanisme seperti pengurangan penanda inflamasi dan apoptosis, perbaikan hiperglikemia, hiperlipidemia dan fungsi antioksidan, penghambatan agregasi platelet, dan pengaturan ekspresi gen eNOS, VCAM-1 dan LOX-1 yang terlibat dalam disfungsi endotel. *Thymoquinone* juga mengurangi ekspresi dan sekresi beberapa sitokin seperti MCP-1, interleukin-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, dan cox-2 yang menghasilkan efek anti-inflamasi.

Sementara itu antara K<sup>+</sup> dan P<sup>1</sup> ditemukan penurunan kadar glukosa darah tikus yang signifikan dengan nilai p (0,000). Hal ini dikarenakan metformin adalah obat *biguanide* yang menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menurunkan produksi glukosa di hati, menurunkan absorpsi usus, dan meningkatkan sensitivitas insulin.<sup>21</sup> Metformin dalam metabolismenya tidak melalui efek lintas pertama di hepar berbeda dengan jintan hitam yang harus melewati metabolisme terlebih dahulu di hepar sehingga bioavailabilitasnya dapat menurun. Metformin tidak memiliki ikatan dengan protein plasma sehingga dapat masuk ke dalam eritrosit dan terdistribusi secara langsung ke organ target. Waktu paruh dalam darah adalah sekitar 20 jam berkenaan dengan eritrosit yang menjadi kompartemen dalam pendistribusian obat ini.<sup>22</sup>

Dalam distribusinya, metformin dimediasi oleh reseptor yang ada pada jaringan targetnya seperti transporter monoamine pada sisi luminal enterosit usus, OCT1 di hati, dan OCT2 pada tubulus ginjal. Adanya transporter-transporter tersebut akan memudahkan metformin dalam

mencapai organ yang menjadi target kerja dari metformin secara spesifik.<sup>23,24</sup>

Sebagian besar studi yang ditinjau menunjukkan suplementasi jintan hitam yang dikombinasikan dengan obat antidiabetes oral meningkatkan kontrol glikemik yang dimanifestasikan oleh peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas dan resistensi insulin dibandingkan dengan baseline yang sesuai. Penggunaan kombinasi metformin 500 mg/kg dan jintan hitam 80 mg/kgBB secara oral selama 7 minggu meningkatkan ekspresi dari reseptor insulin.<sup>25</sup>

Resistensi insulin berkurang secara signifikan dengan 2 g suplementasi harian jintan hitam. Pengobatan jintan hitam yang sama juga menghasilkan peningkatan yang signifikan pada fungsi sel  $\beta$ .<sup>26</sup> Temuan ini sejalan dengan penelitian Nehar dan Kumari, yang menunjukkan ekstrak biji jintan hitam dapat memperbaiki resistensi insulin, sehingga menurunkan kadar glukosa darah.<sup>27</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Mahmmoud, kombinasi penggunaan obat antidiabetik oral metformin dengan jintan hitam menghasilkan manajemen diabetes yang lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian metformin saja. Sehingga kombinasi metformin dengan jintan hitam dapat mengontrol kadar glukosa yang lebih baik dalam manajemen diabetes jangka panjang.<sup>28</sup>

### Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin*. Pada penelitian ini juga disimpulkan pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan dosis 200 mg/kgBB sama efektifnya dengan pemberian metformin 40 mg/kgBB terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *streptozotocin* 20 mg/kgBB. Informasi yang didapat dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai data dasar bagi peneliti lanjutan lainnya, untuk

mengetahui berapa dosis optimal dari penggunaan ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dan penelitian lebih lanjut secara *in vitro*.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes. France : WHO Press; 2016.
2. Santoso SD, Imam S. Komparasi efek pemberian minyak jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan minyak zaitun (*Olea europea*) terhadap penurunan Glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) strain balb/c [disertasi]. Sidoarjo: Universitas Maarif Hasyim Latif; 2017.
3. Saputri, GZ, Akrom, Muhlis M, Muthoharoh A. Modifikasi disertai pesan motivasional farmasis dalam peningkatan perilaku dan outcome klinik pasien diabetes melitus dengan hipertensi rawat jalan di RSUD Panembahan Senapati, Bantul. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 2019;8(1): 31–41.
4. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan Monoterapi dan kombinasi terapi sulfonilurea-metformin terhadap pasien diabetes melitus tipe 2. Majority FK Unila. 2017;6(1): 56-67.
5. Ningsih IY. Perbandingan monoterapi dan kombinasi terapi sulfonilurea-metformin terhadap pasien diabetes melitus tipe 2 [skripsi]. Jember: Universitas Jember; 2015.
6. World Health Organization (WHO). Traditional medicine strategy. China : WHO Press; 2013.
7. Farkhondeh T, Samarghandian S, Borji A. Tinjauan tentang efek kardioprotektif dan anti-diabetes dari *thymoquinone*. J. Trop. Med. 2017;10 : 849–854.
8. Abbasnezhad A. *Nigella sativa* seed decreases endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rat. AJP. 2016;5(4): 333-340.
9. Benhaddou-Andaloussi A, Martineau L, Vuong T, Meddah B, Madiraju P, Settaf A, et al. The *in vivo* antidiabetic activity of *Nigella sativa* is mediated through activation of the AMPK pathway and

- increased muscle GLUT4 content; 2011 [disitasi tanggal 22 Oktober 2020]. Tersedia dari: <https://www.hindawi.com>
10. Wu J, dan Yan L. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic  $\beta$  cell glucotoxicity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2015;8: 181-188.
  11. Ismail M, Al-Naqeep G, Chan KW. *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(5): 664–672.
  12. Moibi JA, Gupta D, Jetton TL, Peshavaria M, Desai R, Leahy JL. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  regulates expression of PDX-1 and NKX6.1 in IJINTAN HITAM-1 cells. *Pubmed Article*. 2010;56(1): 88-95.
  13. Sangi SM, Mansour IS, Mohammed FA, Elsamoual IA, Soad SA. Antihyperglycemic effect of thymoquinone and oleuropein, on streptozotocin-induced diabetes mellitus in experimental animals. *PMC Article Pharmacogn Mag*. 2015; 11(2): 251–257.
  14. Mohebbati R, dan Abbasali A. Effects of *nigella sativa* on endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Iran: Elsevier BV*; 2020.
  15. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Luo YT, Tian L, et al. Metformin: a review of its potential indications. *China: PMC Art*; 2017.
  16. Evaul K, Hammes SR. Cross-talk between g protein-coupled and epidermal growth factor receptors regulates gonadotropin mediated steroidogenesis in leydig cells. *J. Biol. Chem*. 2008;283(41): 27525-27533.
  17. Finlay TM, Abdulkhalek S, Gilmour A. Thymoquinone-induced Neu4 sialidase activates NF $\kappa$ B in macrophage cells and proinflammatory cytokines in vivo. *Glycoconj J*. 2010;27(6): 583–600.
  18. Yu S, Kim S. The thymoquinone-induced production of reactive oxygen species promotes dedifferentiation through the ERK pathway and inflammation through the p38 and PI3K pathways in rabbit articular chondrocytes. *IJMM*. 2015;35(2): 325-332.
  19. Stewart AF, Hussain MA, Ocana AG, Vasavada RC, Bhusnan A, Bernal-Mizrachi et al. Human  $\alpha$ -cell proliferation and intracellular signaling. *Diabetes*. 2013;64: 1872-1885.
  20. Liu C, Zhang M, Hu M, Guo H, Li J, Yu Y, et al. Increased glucagon-like peptide-1 secretion may be involved in antidiabetic effects of gijintan hitamenosides. *J Endocrinology*. 2013;43(11): 185-196.
  21. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013;17(6): 819– 837.
  22. Maruthur NM, Tseng E, Huftless S, Wilson LM, Cuervo CS, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11): 740-751.
  23. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Farmakokinetik klinis metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2): 81–98.
  24. Takane H, Shikata E, Otsubo K, Higuchi S, Ieiri I. Polimorfisme pada pengangkutan organik manusia dan aksi metformin. *Farmakogenomik*. 2008;9(2): 415–422.
  25. El-aaraq B, Hussein A, Ibrahim W, Zahran M. Thymoquinone improves anti-diabetic activity of metformin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *J Diabetes Metab*. 2017;(8)12: 2-8.
  26. Bamosa A, Kaatabi H, Badar A, Akram AK, Elq AA, Hozafa BA et al. *Nigella sativa*: a potential natural protective agent against cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *JFCM*. 2015;22(2): 88–95.
  27. Nehar S, Kumari M. Ameliorating effect of *Nigella sativa* oil in thioacetamide-induced liver cirrhosis in albino rats. *India J Pharm Edu Res*. 2013;2(47): 135-

139.

28. Mahmoud YK, Saleh SY, Abd El Rehim, Ibrahim AI. Biochemical efficacy of nigella sativa oil and metformin on induced diabetic male rats [Tesis]. Egypt : Suez Canal University; 2014