

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP ANTIHIPERGLIKEMIK DAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS DIABETES NEFROPATI YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**TESIS**



**Oleh :**

**IRVAN CHARLES SERAN  
SBF 131710165**

**PROGRAM STUDI S2 FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2019**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP ANTIHIPERGLIKEMIK DAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS DIABETES NEFROPATI YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

 **TESIS**  
*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Strata-2  
Program Studi S-2 Farmasi  
Minat Farmasi Sains*

**Oleh :**

**IRVAN CHARLES SERAN  
SBF 131710165**

**PROGRAM STUDI S2 FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2019**

**PENGESAHAN TESIS**

Dengan judul:

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP ANTIHIPERGLIKEMIK DAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS DIABETES NEFROPATI YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

Oleh :

Nama : Irvan Charles Seran Klau  
Nim : SBF131710165

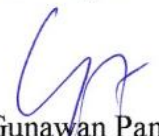
Dipertahankan di hadapan Dewan Penguji Tesis  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 29 Agustus 2019

Mengetahui  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



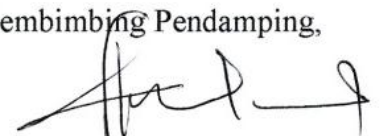
Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM. M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama,



Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,



Dr. Titik Sunarmi, M.Si., Apt

Penguji :

1. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt
2. Dr. Opstaria Saptarini, M.Si., Apt
3. Dr. Titik Sunarmi, M.Si., Apt
4. Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt.



1. ....  
2. ....  
3. ....  
4. ....

## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

**“Setiap orang yang mengikuti Aku, ia harus menyangkal dirinya, memikul salibnya dan mengikut Aku”.**

**(Mrk 8: 34)**

**“Bertolaklah ke tempat yang dalam” (Luk, 5: 4)**

**“Aku akan membiarkan Allah membuat rencana- rencana bagi masa depan, sebab kemarin telah berlalu dan esok belum tentu datang, dan aku hanya memiliki hari ini untuk membuat Dia dikenal, dicintai dan dilayani”.**

**“Pelangi akan bersinar indah setelah air hujan turun, demikian pun sukses akan bersinar indah setelah air mata kegagalan turun. Kegagalanlah yang membuat sukses menjadi bermakna”.**

***Ku persembahkan Tesis ini untuk:  
Tuhan Yesus Kristus dan Bunda Maria  
yang telah Memberikan berkat dan rahmat  
dalam karya penulisan ini.  
Papa dan Mama yang tercinta, karena kasih  
dan sayangnya yang selalu mengasihiku,  
dengan tulus memberikan doa dan motivasi.  
Sahabat-sahabat tercinta yang telah  
memberikan kenangan manis.  
Serta almamaterku Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi***

## **HALAMAN PERNYATAAN**

Saya menyatakan tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian, karya ilmiah atau tesis orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 29 Agustus 2019



Irvan Charles S. Klau

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas kuasa dan rahmat melimpah sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “PENGARUH EKSTRAK ETANOL BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP ANTIHIPERGLIKEMIK DAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS DIABETES NEFROPATI YANG DIINDUKSI ALOKSAN” guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Master Sains pada Program S2 Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan tesis ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, maka penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Utama Pembimbing Utama dan Penguji yang telah meluangkan waktu, pikiran untuk mengarahkan, memberi masukan, membimbing, memotivasi penulis hingga akhir penyusunan tesis.
4. Dr. Titik Sunarmi, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah memberikan berbagai arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan Tesis ini.
5. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt., selaku penguji pertama yang telah meluangkan waktu sehingga ujian Tesis dapat terlaksana.
6. Segenap dosen yang telah mengajarkan ilmunya dengan ikhlas kepada penulis selama menuntut ilmu.
7. Segenap dosen yang telah mengajarkan ilmunya dengan ikhlas kepada penulis selama menuntut ilmu.
8. Kedua bidariku Papa mama sayang, adik jemy, tian, evy dan adel, mama di mof, kakak frid, kakak nong, kakak ista, kakak, ika, kakak abe dan kakak adrian dan weta yang selalu mendukung dan memberikan semangat yakni bete

maria welfrida feko mega serta keluarga tercinta yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang serta doanya.

9. Sahabat-sahabat ku tersayang yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, terima kasih untuk dukungan dan bantuannya serta teman-teman S2 Ilmu Farmasi terima kasih untuk kebersamaanya.
10. Tim penelitian Tesis (Ngero santus,) bang kian, Ta in, ipan dan billy. Terima kasih untuk kebersamaannya, kekompakannya dan perjuangannya dalam melalui proses penelitian ini. I Love U bro.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung sehingga dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan segala kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan tesis ini. Penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan masyarakat.

Surakarta, 15 Agustus 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN TESIS .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
INTISARI.....	xviii
ABSTRACT.....	xix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Keaslian Penelitian.....	5
E. Kegunaan Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Tanaman Jinten Hitam ( <i>Nigella sativa</i> L) .....	6
1. Sistematika tanaman.....	6
2. Nama Lain.....	6
3. Efek Farmakalogi .....	6
4. Kandungan Kimia .....	7



4.1. Minyak atsiri.....	7
4.2. Saponin.....	7
4.3. Polifenol.....	8
4.4. Flavonoid.....	8
B. Diabetes Melitus .....	8
1. Definisi DM.....	8
2. Klasifikasi DM.....	9
2.1. DM tipe I.....	9
2.2. DM tipe II.....	9
2.3. DM tipe lain.....	10
2.4. Diabetes gestational.....	10
3. Patofisiologi DM.....	10
4. Komplikasi DM.....	11
5. Pengobatan DM.....	12
6. Obat Diabetes Oral.....	12
6.1. Golongan sulfonilurea.....	13
6.2 Golongan biguanida.....	13
6.3 Golongan meglitinid.....	14
6.4 Golongan thiazolidindion atau glitazon.....	14
6.5 Golongan inhibitor $\alpha$ -glukosidase.....	14
C. Diabetes Nefropati .....	15
1. Definisi Diabetes Nefropati.....	15
2. Etologi Diabetes Nefropati .....	16
3. Patofisiologi Diabetes Nefropati.....	16
4. Tahap-Tahap Diabetes Nefropati.....	17
4.1. Tahap I.....	17
4.2. Tahap II.....	17
4.3. Tahap III.....	17
4.4. Tahap IV.....	17
4.5. Tahap V.....	17
D. Metode Uji Aktivitas Antidiabetes .....	18

1.	Uji Antidiabetes .....	18
1.1.	Induksi aloksan.....	18
1.2.	Induksi resistensi insulin.....	18
1.3.	Uji toleransi glukosa.....	19
2.	Metode analisa kadar glukosa darah .....	20
2.1.	Metode glukometer.....	20
2.2.	Metode glucose dehidrogenase (GLUC-DH).....	20
2.3.	Metode GOD-PAP.....	20
2.4.	Metode O-toludine.....	21
E.	Aloksan.....	21
F.	Hewan Uji.....	23
1.	Sistematika tikus .....	23
2.	Karakteristis utama tikus putih .....	24
3.	Jenis tikus.....	24
G.	Simplisia dan Metode Penyarian .....	24
1.	Simplisia .....	24
2.	Ekstraksi .....	24
3.	Metode penyarian.....	25
3.1.	Infundasi. ....	25
3.2.	Soxhletasi.....	25
3.3.	Metode maserasi.....	25
3.4.	Metode perkolasi.....	25
4.	Cairan penyari.....	26
H.	Histopatologi Organ Ginjal .....	26
1.	Pengertian Organ Ginjal .....	26
2.	Pengertian Organ Ginjal .....	27
3.	Metode Pembuatan Preparat Histopatologi .....	27
4.	Kreatinin .....	27
5.	Blood Urea Nitrogen (BUN).....	28
7.	Kerusakan Ginjal.....	28
7.1.	Hipertropi.....	28

7.2. Sklerosis.....	29
7.3. Hemoragi.....	29
7.4. Inflamasi. ....	29
7.5. Nekrosis. ....	29
I. Landasan Teori.....	29
J. Hipotesis .....	31
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
A. Rancangan dan penelitian.....	33
B. Subjek dan Lokasi Penelitian.....	33
C. Populasi dan Sampel .....	33
1. Populasi .....	33
2. Sampel .....	33
D. Variabel Penelitian .....	34
1. Identifikasi variabel utama .....	34
2. Klasifikasi variabel utama .....	34
3. Definisi operasional.....	34
E. Bahan, Alat dan Hewan Percobaan.....	35
1. Bahan.....	35
2. Alat .....	36
3. Hewan Percobaan.....	36
F. Jalannya Penelitian.....	36
1. Pengambilan bahan .....	36
2. Identifikasi biji jinten hitam.....	36
3. Pembuatan serbuk biji jinten hitam.....	37
4. Penetapan susut pengeringan serbuk biji jinten hitam .....	37
5. Penetapan kadar air serbuk biji jinten hitam.....	37
6. Pembuatan ekstrak etanol biji jinten hitam.....	37
7. Identifikasi kualitatif ekstrak etanol biji jinten hitam .....	37
7.1 Organoleptik. ....	37
7.2 Identifikasi alkaloid.....	38

7.3	Identifikasi fenol .....	38
7.4	Identifikasi saponin. ....	38
7.5	Identifikasi tanin. ....	38
8.	Uji antidiabetes .....	38
8.1	Pembuatan larutan aloksan dalam larutan salin 0,9%.....	38
8.2	Penyiapan hewan percobaan.....	38
9.	Pengukuran kadar glukosa darah hewan percobaan.....	39
10.	Pembuatan sampel, blangko dan standart kadar bood urea nitrogen (BUN) dan serum kreatinin .....	40
11.	Preparasi jaringan dan supernatan.....	41
12.	Pembuatan Preparat Histopatologi.....	41
G.	Analisis Hasil.....	43
H.	Alur Penelittian .....	43
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		45
A.	Identifikasi Biji Jinten Hitam.....	45
B.	Hasil Pemeriksaan Makroskopis Biji Jinten.....	45
C.	Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Biji Jinten.....	46
D.	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Biji Jinten .....	47
E.	Pembuatan Serbuk Simplisia Biji Jinten Hitam.....	47
F.	Hasil Karakterisasi Serbuk Biji Jinten Hitam.....	47
1.	Penetapan Susut Pengeringan Serbuk Biji Jinten Hitam.....	48
2.	Penetapan Kadar Air Serbuk Biji Jinten Hitam .....	48
G.	Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Jinten Hitam .....	49
H.	Hasil Identifikasi Kandungan kimia Ekstrak.....	50
1.	Identifikasi Senyawa flavonoid.....	50
2.	Identifikasi Senyawa Alkoloid.....	52
3.	Identifikasi Senyawa Saponin.....	52
I.	Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus .....	53
J.	Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus.....	57

K. Hasil pengukuran serum kreatinin .....	64
L. Hasil pengukuran Blood Urea Nitrogen (BUN) .....	69
M. Hasil Pengujian Histopatologi Organ Ginjal .....	73
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	82
A. Kesimpulan .....	82
B. Saran .....	82
BAB V RINGKASAN .....	83
DAFTAR PUSTAKA .....	91
LAMPIRAN .....	104

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Biji jinten hitam.....	6
Gambar 2. Struktur aloksan .....	22
Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian.....	32
Gambar 4. Alur penelitian pembuatan ekstrak uji biji jinten hitam .....	43
Gambar 5. Skema induksi, pemberian sediaan dan pengukuran kadar glukosa darah .....	44
Gambar 6. Grafik rata-rata penimbangan BB tikus (gram) .....	56
Gambar 7. Grafik rata-rata kadar glukosa darah dari hari ke-0 sampai hari ke-49 perlakuan.....	58
Gambar 8. Grafik kadar kreatinin darah tikus .....	67
Gambar 9. Grafik kadar BUN darah tikus .....	71
Gambar 10. Gambaran histopatologi ginjal normal (Slomianka, 2009). Keterangan : 1. Glomerulus 2. Kapsula Bowman a. lapis parietal b. lapis visceral 3. Ruang Bowman. Pewarnaan HE, pembesaran 100x.....	74
Gambar 11. Gambaran histopatologi organ ginjal dengan pewarnaan HE perbesaran 100x dengan irisan melintang. Keterangan : Panah hitam: sel normal, Panah merah : degenerasi, Panah biru: nekrosis.....	76
Gambar 12. Grafik hubungan antara rata-rata sel rusak dan sel normal dengan kelompok perlakuan .....	78

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi blanko, standar, dan sampel pada penetapan kadar ureum menggunakan reagen kit <i>urea FS</i> .....	40
Tabel 2. Komposisi Blanko, Standar, dan Sampel pada Penetapan Kadar Serum Kreatinin menggunakan Reagen Kit <i>Creatinine FS</i> . ....	40
Tabel 3. Pengamatan makroskopis biji jinten hitam .....	45
Tabel 4. Hasil pemeriksaan mikroskopis serbuk biji jinten hitam .....	46
Tabel 5. Pemeriksaan Organoleptis Biji Jinten .....	47
Tabel 6. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk biji jinten hitam .....	48
Tabel 7. Hasil penetapan kadar air biji jinten hitam.....	48
Tabel 8. Randemen ekstrak etanol biji jinten hitam.....	49
Tabel 9. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk etanol biji jinten hitam menggunakan tabung. MMI (Depkes, 1799).....	50
Tabel 10. Kromatogram identifikasi flavonoid ekstrak etanol biji jinten hitam dengan menggunakan fase gerak - etil asetat - asam formiat - asam asetat glasial - air (100:11:11:27), fase diam - Silika Gel 60 F254, pembanding - quersetin, deteksi - Sitroborat.....	51
Tabel 11. Kromatogram identifikasi alkaloid ekstrak etanol biji jinten hitam dengan menggunakan fase gerak - kloroform - metanol (9,5:0,5), fase diam - Silika Gel 60 F254. ....	52
Tabel 12. Kromatogram identifikasi saponin ekstrak etanol biji jinten hitam dengan menggunakan fase gerak - kloroform :metanol : air (64:50:1), fase diam - Silika Gel 60 F254, pembanding - saponin, deteksi - Liberman Bourchat. ....	53
Tabel 13. Rata-rata BB tikus (gram) hari ke-0 sampai hari ke-49 perlakuan ekstrak. ....	54
Tabel 14. Rata-rata kadar glukosa darah .....	58
Tabel 15. Hasil pengukuran rata-rata kadar kreatinin darah tikus .....	65
Tabel 16. Hasil pengukuran rata-rata kadar BUN darah tikus.....	70
Tabel 17. Perhitungan total skoring histopatologi organ ginjal .....	77

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat keterangan identifikasi simplisia .....	104
Lampiran 2. Surat keterangan telah melakukan penelitian di Laboratorium Gizi (Hewan Coba) di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada .....	105
Lampiran 3. Surat Keterangan <i>Health Research Ethics Committee</i> .....	106
Lampiran 4. Hasil karakterisasi serbuk biji jinten .....	107
Lampiran 5. Hasil pembuatan ekstrak maserasi biji jinten hitam.....	108
Lampiran 6. Foto perlakuan pada tikus.....	109
Lampiran 7. Foto preparasi jaringan Ginjal .....	110
Lampiran 8. Hasil penimbangan berat badan tikus.....	111
Lampiran 9. Hasil perhitungan perubahan berat badan .....	112
Lampiran 10. Perhitungan dosis glibenklamid.....	113
Lampiran 11. Perhitungan dosis ekstrak etanol 100 mg/kg bb, 200 mg/kg bb dan 400 mg/kg bb.....	115
Lampiran 12. Hasil penimbangan dan rata-rata berat badan hewan uji.....	118
Lampiran 13. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada T0.....	119
Lampiran 14. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada T1 ( hari ke-21 setelah induksi aloksan).....	120
Lampiran 15. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada T2 ( hari ke-28 setelah induksi aloksan).....	121
Lampiran 16. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada T3 ( hari ke-35 setelah induksi aloksan).....	122
Lampiran 17. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada T4 ( hari ke-42 setelah induksi aloksan).....	123
Lampiran 18. Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada T5 ( hari ke-49 setelah induksi aloksan).....	124
Lampiran 19. Perhitungan rata-rata kadar glukosa darah .....	125
Lampiran 20. Penentuan persen penurunan kadar glukosa darah .....	126
Lampiran 21. Hasil pengukuran kadar Kreatinin T0 (hari ke-7).....	127
Lampiran 22. Hasil pengukuran kadar Kreatinin T1 (hari ke-21).....	128
Lampiran 23. Hasil pengukuran kadar Kreatinin T2 (hari ke-49).....	129
Lampiran 24. Hasil pengukuran kadar BUN T0 (hari ke-7) .....	130
Lampiran 25. Hasil pengukuran kadar BUN T1 (hari ke-21) .....	131
Lampiran 26. Hasil pengukuran kadar BUN T2 (hari ke-49) .....	132
Lampiran 27. Hasil jumlah skoring sel pada gambaran histopatologi organ ginjal.....	133
Lampiran 28. Hasil uji statistik anova BB tikus (T5) .....	134
Lampiran 29. Hasil uji statistik anova kadar glukosa darah tikus T5.....	137
Lampiran 30. Hasil uji statistik anova kadar glukosa darah tikus (T4) .....	140
Lampiran 31. Hasil uji statistik anova kadar glukosa darah tikus (T3) .....	142
Lampiran 32. Hasil uji statistik anova kadar glukosa darah tikus (T2) .....	144
Lampiran 33. Hasil uji statistik anova kadar glukosa darah tikus (T1) .....	146
Lampiran 34. Hasil uji statistik anova kadar glukosa darah tikus (T0) .....	148



Lampiran 35. Analisis Statistik pengukuran kadar BUN (T2).....	150
Lampiran 36. Analisis Statistik pengukuran kadar BUN (T1) .....	153
Lampiran 37. Analisis Statistik pengukuran kadar BUN (T0).....	155
Lampiran 38. Analisis Statistik pengukuran kadar Kreatinin (T2).....	157
Lampiran 39. Analisis Statistik pengukuran kadar Kreatinin (T1) .....	160
Lampiran 40. Analisis Statistik pengukuran kadar Kreatinin (T0) .....	162
Lampiran 41. Analisa statistik histopatologi ginjal tikus.....	164

## DAFTAR SINGKATAN

POM RI	: Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
DM	: Diabetes Melitus
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
DEPKES	:Departemen Kesehatan
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
WHO	:World Health Organization
DMG	: Diabetes Mellitus Gestasional
NIDDM	: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
KEMENKES RI	:Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
CAD	: <i>coronary heart disease</i>
PVD	: <i>peripheral vascular disease</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
DN	: Diabetic Nephropaty
AGEs	: Advenced Glycation End-Product
LFG	:Laju Filtrasi Glumerular
HFG	:High Fat Diet
GOD-PAP	: Glukosa Oksidae Peroksidase
ROS	: <i>Reactive Oxidative Species</i>
BPOM	:Badan Pengawas Obat dan Makanan
HE	: Haematoksisilin Eosin
ATP	:Adenosin Trifosfat
ADP	:Adenosin Difosfat
CMC	:Carboxymethyle Cellulosa
PH	: Power of Hydrogen
TRIS	:(Hydroxymethyl) aminomethane
FeCl <sub>3</sub>	.Ferric Chloride
GLDH	:Glutamat dehidrogenase
NADH	:Nikotinamida Adenosin Dinukleutida Hidrogen
EDTA	:Etilena Diaminat Tetra Asetat Acid
PMSF	:Phenyl Methyl Sulfonyl Fluoride
MMI	:Materia Madika Indonesia
TGF	:Transforming Growth factor
GLUCT	: glucose Transporter

## INTISARI

**KLAU, S. C. IRVAN, PENGARUH EKSTRAK ETANOL BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP ANTIHIPERGLIKEMIK DAN HISTOLOGI GINJAL PADA TIKUS DIABETES NEFROPATI YANG DIINDUKSI ALOKSAN, TESIS, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Diabetes mellitus dengan komplikasi nefropati diabetik menjadi salah satu penyebab terbanyak *end stage renal disease* di dunia. Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskuler pada diabetes melitus akibat hiperklikemia kronik. Komplikasi yang terjadi disebabkan adanya kerusakan pada pembuluh darah halus di ginjal. Biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antihiperklikemia dan pengaruh pemberian ekstrak etanol terhadap biji jinten hitam dapat mempengaruhi kreatinin serum, BUN dan menurunkan kadar glukosa darah yang telah diinduksi aloksan.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan *post test only group design*. Subyek penelitian ini adalah 30 ekor tikus wistar jantan yang dikondisikan DM tipe 2 dengan induksi aloksan. Tikus dikelompokkan menjadi 6 kelompok : kelompok I normal (CMC Na), kelompok II kontrol negatif aloksan 150 mg/kg BB, kelompok III kontrol positif glibenklamid 0,45 mg/kg BB, kelompok IV dosis ekstrak etanol biji jinten hitam 100 mg/kg BB, kelompok V dosis ekstrak etanol biji jinten hitam 200 mg/kg BB dan kelompok VI dosis ekstrak etanol biji jinten hitam 400 mg/kg BB. Efek hipoglikemia, antioksidan dan nefropati diabetik dievaluasi dengan menggunakan parameter kadar glukosa darah, BUN dan kreatinin terhadap fungsi ginjal serta hasil histopatologi ginjal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji jinten hitam dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah, BUN dan kreatinin terhadap fungsi ginjal serta dapat mempengaruhi gambaran histopatologi organ ginjal pada tikus. Dosis 400 mg/kg BB yang paling efektif dalam mempengaruhi histopatologi organ ginjal.

---

**Kata Kunci:** *Nigella sativa* L, antihiperklikemik, nefropati, histopatologi ginjal.

## ABSCTRACT

**KLAU, S. C. IRVAN, THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF BLACK CUMIN (*Nigella sativa* L.) ON ANTIHIPERGLICEMIC AND KIDNEY HISTOLOGY NEFROPATIC DIABETES IN ALOXAN-INDUCED RATS. FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA**

Diabetes mellitus with complications from diabetic nephropathy is one of the most common causes of end stage renal disease in the world. Diabetic nephropathy is a microvascular complication of diabetes mellitus due to chronic hyperglycemia. Complications that occur due to damage to the smooth blood vessels in the kidney. Black cumin seeds (*Nigella sativa* L.) are widely used by the community as traditional medicine. This study aims to determine the antihyperglycemic activity and the effect of ethanol extract on black cumin seeds can affect serum creatinine, BUN and reduce blood glucose levels that have been induced alloxan.

This study was an laboratory experimental research using a post-test only group design. The subjects of this study were 25 male Wistar rats which conditioned type 2 diabetes by alloxan induction. Rats were grouped into 5 groups: group I normal, group II negative control alloxan 150 mg/kg BW, group III positive control glibenclamide 0,45 mg/kg BW, group IV dose of ethanol extract of black cumin seed 100 mg/kg BW and group V dose of ethanol extract of black cumin seed 200 mg/kg BW. and group VI ethanol extract of black cumin seeds 400 mg / kg BW. The effects of hypoglycemia, antioxidants and diabetic nephropathy were evaluated using parameters of blood glucose, BUN and creatianin on kidney function and renal histopathology results.

The results showed that ethanol extract of black cumin seeds in doses of 100, 200 and 400 mg / kg BW could reduce blood glucose, BUN and creatinine levels in kidney function and could affect the histopathology of renal organs in rats. The dose of 400 mg / kg BW is the most effective in influencing the histopathology of kidney organs.

---

**Kata Kunci:** *Nigella sativa* L, antihyperglycemic, nepropaty, renal histopathology.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang sudah mendunia dan hampir dijumpai di setiap negara. Indonesia merupakan salah satu negara yang mempunyai penderita diabetes melitus dengan angka yang cukup tinggi yaitu 8,4 juta jiwa setiap tahunnya dan diprediksi akan terus meningkat hingga 21,3 juta jiwa pada tahun 2030. Indonesia merupakan urutan ke-4 setelah India, China dan Amerika yang mempunyai jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia (Badan POM RI, 2010). Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan berbagai komplikasi meliputi komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler (DiPiro, 2008). Salah satu akibat kronis tingginya kadar glukosa darah adalah menyebabkan efek toksik pada struktur fungsi organ, termasuk pancreas (Robertson, 2004).

Data WHO menunjukkan bahwa prevalensi DM (Diabetes Mellitus) pada populasi dewasa di seluruh dunia diperkirakan akan mengalami kenaikan dari 135 juta pada tahun 1995 menjadi 300 juta pada tahun 2025. Peningkatan terbesar akan terjadi di negara berkembang. Negara maju akan mengalami peningkatan sebesar 42 % yaitu dari 51 juta menjadi 72 juta, sementara di negara berkembang terjadi peningkatan sebesar 170 % yaitu dari 84 juta menjadi 228 juta. Peningkatan prevalensi diabetes terjadi pada semua kelompok umur, jumlah orang dengan diabetes di negara berkembang akan meningkat pada tahun 2030. Kelompok umur yang paling banyak mengalami diabetes adalah antara 45 sampai 64 tahun (Gibney, 2008).

DM tipe 2 yang tidak ditangani dengan baik akan mengakibatkan berbagai komplikasi yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi kronik pada DM tipe 2 dapat berupa komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang

kapiler dan arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (diabetes nefropati), dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik) (Edwina dkk., 2015).

Beberapa komplikasi dari penyakit DM yang dapat timbul akibat kontrol diabetes yang lemah yaitu penyakit vaskular sistemik (percepatan aterosklerosis), penyakit mikrovaskular pada mata sebagai penyebab kebutaan dan degenerasi retina (retinopati deabetik), katarak, kerusakan saraf tepi (neuropati diabetik) dan kerusakan ginjal sebagai penyebab gagal ginjal (Halliwell dan Gutteridge, 1999). Prevalensi dari DM tipe 2 yang berkembang menjadi nefropati diabetik sebesar 20-30% (Markum & Galastri, 2004). Pada pengembangan model hewan uji DM yang mengarah pada komplikasi nefropati digunakan aloksan sebagai agen diabetogenik. Aloksan satu kali pemberian dengan dosis 150 mg/kg BB tikus dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia (Sujono dan Sutrisna, 2010). Kondisi hiperglikemia dalam jangka panjang dapat menyebabkan komplikasi diabetes nefropati (DN) (Erwin dkk., 2013).

Nefropati diabetik merupakan komplikasi penyakit diabetes mellitus yang termasuk dalam komplikasi mikrovaskular, yaitu komplikasi yang terjadi pada pembuluh darah halus (kecil). Hal ini dikarenakan terjadi kerusakan pada pembuluh darah halus di ginjal. Kerusakan pembuluh darah menimbulkan kerusakan glomerulus yang berfungsi sebagai penyaring darah. Tingginya kadar gula dalam darah akan membuat struktur ginjal berubah sehingga fungsinya pun terganggu. Dalam keadaan normal protein tidak tersaring dan tidak melewati glomerulus karena ukuran protein yang besar tidak dapat melewati lubang-lubang glomerulus yang kecil. Namun, karena kerusakan glomerulus, protein (albumin) dapat melewati glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urin yang disebut dengan mikroalbuminuria (Ritz *et al.*, 2000). Pada keadaan hiperglikemik yang tidak terkontrol, dapat memicu hiperfiltrasi dan hipertrofi ginjal yang mengakibatkan area filtrasi glomerulus berkurang. Perubahan tersebut menyebabkan fungsi ginjal terganggu menjadi glomerulosklerosis dan berakhir ke gagal ginjal (Probosari 2013). Parameter terjadinya kerusakan fungsi ginjal pada nefropati diabetik yaitu peningkatan konsentrasi serum kreatinin (Hendromartono 2009), dan peningkatan Blood Urea Nitrogen (BUN) (Wulandari *et al.*, 2012).

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih selalu digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhannya (I Wayan, 2004). Selain murah dan mudah didapat, obat tradisional yang berasal dari tumbuhan pun memiliki efek samping yang jauh lebih rendah tingkat bahayanya dibandingkan obat-obatan kimia (Fauziah, 2005). Widowati (2008) telah meneliti bahwa senyawa antioksidan sintetik maupun alami dari berbagai tanaman mampu mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi diabetes. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa fenolik seperti flavonoid mempunyai aktivitas antioksidan penangkap radikal (Sunarni *et al.*, 2007). Senyawa golongan flavonol dan flavon menunjukkan sifat antidiabetes pada uji *in vivo* pada tikus (Lukacinova *et al.*, 2008).

Jinten hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman herbal yang berpotensi memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, anti-inflamasi, antikanker dan antimikroba. (Ozmen, 2007). Das dan Sarma (2009), telah melaporkan bahwa tanin, flavonoid dan glikosida fenolik adalah antioksidan alami yang berfungsi melindungi sel  $\beta$  pankreas dari radikal bebas. Ekstrak *Nigella sativa* dapat menurunkan kadar glukosa darah mendekati normal pada tikus diabetes (Kaleem *et al.*, 2006). Biji jinten hitam sebagai tanaman herbal sering digunakan untuk terapi pencegahan atau pengobatan berbagai macam penyakit, salah satunya antidiabetes dan hiperglikemia yang telah dilaporkan pada beberapa studi ilmiah *In vivo* dan *In vitro*. Biji jinten hitam memiliki beberapa kandungan salah satunya *thymoquinone* (komponen *volatyle oil* terbesar) merupakan agen antiperadangan. Salah satu penelitian mengenai *thymoquinone* membuktikan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa serum dan peningkatan pada konsentrasi serum insulin yang rendah pada tikus yang diinduksi aloksan untuk menghasilkan kondisi diabet (Takhir dan baket, 2006). Penelitian yang telah dilakukan oleh Jefri (2015) menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji jinten hitam dosis 125 mg/kg bb dan 250 mg/kg bb mempunyai aktivitas menurunkan kadar gula darah, mampu meningkatkan ukuran diameter pulau Langerhans dan meningkatkan populasi sel-sel islet produksi insulin pada tikus DM yang diinduksi aloksan. Penelitian yang telah dilakukan oleh Bahmani (2014) terhadap beberapa tanaman telah

menunjukkan bahwa beberapa metabolit sekunder yang dapat mengontrol kadar glukosa darah adalah flavonoid, quercetin, quinolizidine, antosianin, katekin, flavon dan kumarin.

Berdasarkan penelitian terdahulu tentang aktivitas antidiabetes biji jinten hitam, maka peneliti tertarik untuk menguji pengaruh ekstrak biji jinten hitam terhadap antihiperqlikemik pada tikus yang mengalami DM tipe II tikus yang telah diinduksi aloksan dan histopatologi ginjal yang terkondisikan nefropati.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat dirumuskan permasalahan yang akan diteliti yaitu :

1. Apakah ekstrak etanol biji jinten hitam dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi aloksan?
2. Apakah ekstrak etanol biji jinten hitam memiliki pengaruh terhadap perbaikan fungsi ginjal BUN dan kreatinin pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi aloksan?
3. Apakah ekstrak etanol biji jinten hitam memiliki pengaruh terhadap gambaran histologi ginjal pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi aloksan?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah yang ada, maka tujuan penelitian yang akan dilakukan yaitu:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji jinten hitam terhadap penurunan kadar glukosa tikus diabetes nefopati yang diinduksi aloksan.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol biji jinten hitam terhadap perbaikan fungsi ginjal BUN dan kreatinin pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi aloksan.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol biji jinten hitam terhadap gambaran histologi ginjal pada tikus diabetes nefropati yang diinduksi aloksan.



#### **D. Keaslian Penelitian**

Ahmad dan Beg (2014) telah meneliti kandungan jinten hitam yaitu *thymoquinone*, *limonene* serta fraksi ekstrak metanolik dan minyak atsiri yang dapat menangkal radikal bebas dengan kuat. Menurut Sankaranarayanan *et al.*, (2011), *thymoquinone* merupakan konstituen bioaktif minyak esensial dari jinten hitam yang mempunyai efek farmakologi antidiabetes.

Salah satu khasiat jinten hitam adalah untuk antidiabetes karena jinten hitam mempunyai banyak kandungan (Mahmud, 2007). Hal tersebut melatar belakangi dilakukannya antidiabetes ekstrak jinten hitam (*Nigella sativa* Linn) untuk menurunkan kadar glukosa darah hewan uji. Dalam hal ini hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan dengan metode uji diabetes sebagai metode uji antidiabetes praklinis yang mendekati keadaan penderita diabetes yang sebenarnya dan pemeriksaan kadar glukosa darahnya menggunakan glucometer.

Penelitian tentang aktivitas ekstrak etanol biji jinten hitam dalam meningkatkan aktivitas konsentrasi serum kreatinin, blood urea nitrogen dan melihat gambaran histologi pankreas ekstrak etanol biji jinten pada tikus yang diinduksi aloksan belum pernah dilakukan.

#### **E. Kegunaan Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat mengenai manfaat ekstrak biji jinten dan menjadi suatu gagasan baru bagi kemajuan ilmu pengetahuan, khususnya dalam upaya pengembangan dan pemanfaatan tanaman tradisional. Dan juga ekstrak etanol biji jinten terhadap penurunan kadar glukosa darah dan melihat gambaran histopatologi ginjal serta aktivitas konsentrasi serum kreatinin, blood urea nitrogen sehingga dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk penderita DM tipe II. Penelitian ini juga diharapkan dapat meningkatkan budidaya tanaman biji jinten sebagai obat alternatif dalam pengobatan DM dengan komplikasi gangguan pankreas dan konsentrasi serum kreatinin, blood urea nitrogen serta dapat menjadi suatu masukan untuk berbagai pihak dalam memproduksi produk-produk herbal sehingga meningkatkan kesehatan masyarakat.