

PENGARUH EKSTRAK JINTAN HITAM DALAM SEDIAAN *SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* TERHADAP KADAR SGOT-SGPT *RATTUS NORVEGICUS* PASCA INDUKSI DIABETES MELITUS DENGAN ALOKSAN

Karya Tulis Ilmiah

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



Oleh :

**Aulia Hamada Johar
18711139**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

**EFFECT OF BLACK CUMIN EXTRACT IN SELF NANOEMULSIFYING DRUG
DELIVERY SYSTEM PREPARATION ON SGOT-SGPT RATTUS
NORVEGICUS LEVELS AFTER DIABETES MELLITUS INDUCTION WITH
ALOXAN**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by :

**Aulia Hamada Johar
18711139**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH EKSTRAK JINTAN HITAM DALAM SEDIAAN *SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* TERHADAP KADAR SGOT-SGPT *RATTUS NORVEGICUS* PASCA INDUKSI DIABETES MELITUS DENGAN ALOKSAN

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh :

**Aulia Hamada Johar
18711139**

**Telah diseminarkan tanggal: 29 November 2021
dan telah disetujui oleh :**

Penguji

Pembimbing



**dr. Asri Hendrawati, M.Sc
NIK 097110416**



**dr. Syaefudin Ali Akhmad, M.Sc.
NIK 017110424**

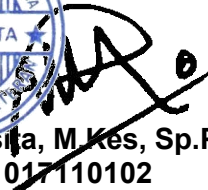
**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



**dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed, Ph.D
NIK 047110101**



**Disahkan
Dekan**



**dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK(K) NIK
017110102**

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Aulia Hamada Johar
NIM : 18711139
Judul KTI : PENGARUH EKSTRAK JINTAN HITAM DALAM
SEDIAAN SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY
SYSTEM TERHADAP KADAR SGOT-SGPT RATTUS
NORVEGICUS PASCA INDUKSI DIABETES MELITUS
DENGAN ALOKSAN
Dosen Pembimbing : dr. Syaefudin Ali Akhmad, M.Sc.

Dengan ini menyatakan bahwa (**pilihan diberi tanda √**) :

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

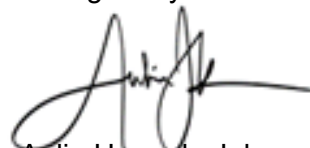
Yogyakarta, 21 November 2021

Pembimbing



dr. Syaefudin Ali Akhmad, M.Sc.
NIK 017110424

Yang Menyatakan



Aulia Hamada Johar
18711139

DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris)	ii
Halaman Pengesahan	iii
Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel.....	vii
Daftar Gambar	viii
Daftar Lampiran	ix
Halaman Pernyataan	x
Kata Pengantar	xi
Intisari	xiii
<i>Abstract</i>	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.5. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Telaah Pustaka	6
2.1.1. Jintan Hitam.....	6
2.1.2. <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS)</i>	9
2.1.3. Diabetes Melitus	10
2.1.4. Diabetes Melitus pada Hepar	11
2.2. Kerangka Teori.....	13
2.3. Kerangka Konsep.....	13
2.4. Hipotesis	13
BAB III. METODE PENELITIAN	14
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	14
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	14
3.3. Subjek Penelitian.....	14
3.4. Variabel Penelitian	15
3.4.1. Variabel Bebas	15
3.4.2. Variabel Terikat	15
3.5. Definisi Operasional	15
3.5.1. Ekstrak Jintan Hitam dalam sediaan SNEDDS	15
3.5.2. Ekstrak Jintan Hitam non SNEDDS	16
3.5.1. Rattus Norvegicus	16
3.5.2. Kadar SGOT-SGPT	16
3.6. Instrumen Penelitian.....	16
3.6.1. Alat.....	16
3.6.2. Bahan.....	16
3.7. Alur Penelitian	17
3.8. Analisis Data.....	17
3.9. Etika Penelitian.....	17
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	19
4. 1. Hasil.....	19

4.1.1. Hasil Ekstrak Jintan Hitam dalam Sediaan SNEDDS.....	19
4.1.2. Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah.....	20
4.1.3. Hasil Pengukuran Kadar SGOT	21
4.1.4. Hasil Pengukuran Kadar SGPT	22
4. 2. Pembahasan	23
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN.....	27
5.1. Kesimpulan.....	27
5.2. Saran	27
Daftar pustaka	28
Lampiran	33

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	5
Tabel 2. Data perbandingan komposisi pembuatan SNEDDS.....	19
Tabel 3. Tabel Rata-Rata Gula Darah Puasa	20
Tabel 4. Uji Wilcoxon Kadar Gula Darah Puasa (GDP).....	21
Tabel 5. Uji Normalitas Kadar SGOT.....	21
Tabel 6. Uji Kruskal-Wallis Kadar SGOT	22
Tabel 7. Rerata Kadar SGOT	22
Tabel 8. Uji Normalitas Kadar SGPT	23
Tabel 9. Uji ANOVA Kadar SGPT	23
Tabel 10. Uji Rerata Kadar SGPT	23

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Nanoemulsi Oil-in-Water	3
Gambar 2. Gambaran morfologi Jintan Hitam.....	6
Gambar 3. Skema potensi sifat antioksidan dan prooksidan timokuinon.....	7
Gambar 4. Kerangka Teori	13
Gambar 5. Kerangka Konsep	13
Gambar 6. Alur Penelitian.....	17
Gambar 7. Grafik Kadar Gula Darah Puasa.....	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Lolos Kaji Etik	33
Lampiran 2. Permohonan Ijin Penelitian.....	34
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian.....	35
Lampiran 4. Hasil Uji Laboratorium	36
Lampiran 5. Hasil Uji Statistik	38

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 21 November 2021



Aulia Hamada Johar
18711139

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,

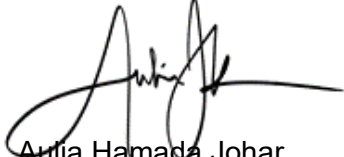
Alhamdulillah, atas berkat rahmat Allah SWT dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul "PENGARUH EKSTRAK JINTAN HITAM DALAM SEDIAAN *SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* TERHADAP KADAR SGOT-SGPT *RATTUS NORVEGICUS* PASCA INDUKSI DIABETES MELITUS DENGAN ALOKSAN". Shalawat beserta salam senantiasa Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membawa umatnya dari zaman jahiliah menuju zaman yang penuh rahmat seperti ini.

Karya tulis ilmiah ini dibuat tidak luput dari bimbingan, arahan, dan bantuan dari berbagai pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Berkat dukungan dari berbagai pihak tersebut, penulis dapat melewati rintangan dan hambatan selama proses penelitian hingga penulisan karya tulis. Pada kesempatan ini, Penulis ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada:

1. Prof. Fathul Wahid, S.T., M.Sc, Ph.D. selaku Rektor Universitas Islam Indonesia.
2. dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK (K). selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. dr. Umatul Khoiriyah, M.Med. Ed, Ph.D. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
4. dr. Syaefudin Ali Akhmad, M.Sc. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan bantuan dan kesabarannya dalam membimbing, mengarahkan, serta memberi masukan selama proses penyusunan karya tulis ilmiah ini dari awal hingga akhir.
5. Orang tua penulis yakni Andri Johan dan Elidawati yang selalu memberi dukungan, doa, arahan serta memberikan semangat secara fisik maupun rohani selama proses penulisan karya tulis ilmiah ini.
6. Adik Penulis, Alif, Irsyad, Zidan, dan Rafael yang selalu memberikan doa serta dukungan kepada Penulis selama masa studi di Fakultas Kedokteran
7. Tim Penelitian A6 selaku tim penelitian dan berperan penting dalam kelancaran penelitian.
8. Syafira Laila Nurulita, Labibah Gina Salma, Dinda Nawang Sari, selaku sahabat sekaligus teman seperjuangan penulis dalam menempuh studi di Fakultas Kedokteran.
9. Anela Khairunisa, Dinda Dwiana Inema, Ridhwanah Nadhiratuz Zahrah, Leona Octavia, Lesya Amalia Purdi, Puja Audri Oktavianis dan Said Yuslam Dahda selaku sahabat Penulis yang selalu memberikan dukungan pada Penulis selama proses penulisan karya tulis ilmiah ini.
10. Teman sejawat Penulis dan semua pihak yang terlibat dalam penulisan karya tulis ilmiah ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.
11. Terakhir, saya berterimakasih kepada diri sendiri atas perjuangan yang sudah dilewati untuk awal permulaan kehidupan. Terimakasih tetap mencintai diri sendiri ketika berada di fase yang sulit. Semoga kedepan menjadi manusia yang lebih berguna dan lebih baik.

Penulis yakin dalam penulisan karya tulis ilmiah ini masih terdapat banyak kekurangan, maka dari itu Penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar dapat memperbaiki segala kekurangan yang ada. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan dan keterbatasan yang ada dalam penelitian ini. Semoga karya tulis ilmiah ini memberi manfaat bagi kita semua. *Aamiin*
Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh.

Yogyakarta, 21 November 2021



Aulia Hamada Johar

PENGARUH EKSTRAK JINTAN HITAM DALAM SEDIAAN *SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* TERHADAP KADAR SGOT-SGPT *RATTUS NORVEGICUS* PASCA INDUKSI DIABETES MELITUS DENGAN ALOKSAN

Aulia Hamada Johar¹, Syaefudin Ali Akhmad²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Email: auliajohar17@gmail.com

INTISARI

Latar belakang: Diabetes melitus merupakan penyakit metabolisme kronis yang terjadi karena kegagalan tubuh produksi insulin atau kegagalan menggunakan insulin yang sudah di produksi. Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien diabetes melitus dapat mengakibatkan jejas pada jaringan hepar dan menginduksi perubahan biokimia salah satunya peningkatan kadar SGOT-SGPT. Jintan hitam (*nigella sativa*) diketahui memiliki kemampuan antioksidan dan antihiperglikemia yang dapat mengurangi kerusakan organ akibat kondisi hiperglikemia. Pemberian ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS dapat meningkatkan manfaatnya karena peningkatan bioavailabilitas.

Tujuan penelitian: Mengetahui pengaruh ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS terhadap terhadap Kadar SGOT-SGPT *Rattus norvegicus* pasca induksi DM dengan aloksan dibandingkan dengan ekstrak tanpa SNEDDS.

Metode: Metode yang digunakan adalah *post-test only*. Kelompok perlakuan diinduksi diabetes menggunakan aloksan dengan dosis 150 mg/KgBB secara intraperitoneal. Intervensi dilakukan selama 30 hari secara peroral dengan diberikan glibenclamide, plasebo, ekstrak jintan hitam dan ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS. Pengukuran kadar SGOT-SGPT melalui darah transkardial. Analisis data menggunakan aplikasi statistik.

Hasil: Hasil ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS tidak signifikan terhadap kadar SGOT dengan tingkat $p = 0,165$ dan SGPT dengan $p = 0,155$.

Kesimpulan: Ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar SGOT-SGPT.

Kata kunci: Jintan Hitam, SNEDDS, SGOT, SGPT

**EFFECT OF BLACK CUMIN EXTRACT IN SELF NANOEMULSIFYING DRUG
DELIVERY SYSTEM PREPARATION ON SGOT-SGPT RATTUS
NORVEGICUS LEVELS AFTER DIABETES MELLITUS INDUCTION WITH
ALOXAN**

Aulia Hamada Johar¹, Syaefudin Ali Akhmad²

¹*Undergraduate Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia*

²*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia*

Email: auliajohar17@gmail.com

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that occurs due to the failure of insulin production or failure of insulin use that has been produced. Hyperglycemia that occurs in diabetes mellitus can damage hepar tissue and produce biochemical abnormalities, such as a rise in SGOT-SGPT levels. Black cummin is known to have antioxidant and antihyperglycemia potential that can reduce organ damage due to hyperglycemia. Giving black cummin extract in SNEDDS may increase its benefits due to increased bioavailability.

Objective: To determine the effect of nigella sativa extraction in SNEDDS preparation on the level of SGOT-SGPT in post-induction DM Rattus Norvegicus with alloxan compare to the extraction without SNEDDS.

Methods: This study used a post-test only. The diabetes-induced treatment group used alloxan at a dose of 150 mg/KgBB intraperitoneally. The intervention was conducted for 30 days orally by giving glibenclamide, placebo, black cummin extract and black cummin extract in SNEDDS. Measurement of SGOT-SGPT levels through trans-cardial blood. Data analysis using statistic software.

Results: The results of black cummin extract in SNEDDS preparations were insignificant to SGOT levels with a rate of $p=0.165$ and SGPT with $p=0.155$.

Conclusion: Black cummin extract in SNEDDS preparations had no significant effect on SGOT-SGPT levels.

Keywords: Black Cummin, SNEDDS, SGOT, SGPT

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit yang mencapai titik darurat di dunia (IDF, 2019). Sekitar 1,6 juta kematian terjadi akibat diabetes pada tahun 2016 (WHO, 2020). Menurut hasil studi epidemiologi, jumlah pasien diabetes melitus diperkirakan pada tahun 2019 terdapat 463 juta orang dan diperkirakan pada tahun 2045 akan meningkat hingga 700 juta orang (IDF, 2019). Insidensi kasus diabetes di Indonesia sebesar 10,7 juta pasien (IDF, 2019). Berdasarkan hasil RISKESDAS 2018, provinsi di Indonesia yang memiliki kasus diabetes tertinggi adalah DKI Jakarta, Kalimantan Timur dan Daerah Istimewa Yogyakarta (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolisme kronis yang terjadi karena kegagalan tubuh produksi insulin atau kegagalan menggunakan insulin yang sudah di produksi (IDF, 2019). Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh pankreas yang berpengaruh dalam metabolisme energi (Guyton & Hall, 2016). Insulin disekresi secara cepat ketika kadar gula dalam darah meningkat, lalu insulin mengakibatkan ambilan, penyimpanan dan penggunaan glukosa oleh hampir semua jaringan tubuh, terutama otot, jaringan adiposa dan hati (Guyton & Hall, 2016). Kelebihan karbohidrat didalam darah menyebabkan sekresi insulin yang berakibat penyimpanan kelebihan karbohidrat dalam bentuk glikogen terutama di hepar dan otot (Guyton & Hall, 2016). Kadar gula darah yang rendah normal memicu proses glukoneogenesis di hepar (Guyton & Hall, 2016).

Hepar merupakan organ yang berperan dalam metabolisme karbohidrat sebagai tempat penyimpanan glikogen dalam jumlah besar, tempat konversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa serta glukoneogenesis (Guyton & Hall, 2016). Peningkatan produksi dari glikogen di hepar dipengaruhi oleh kadar insulin dan konsentrasi gula yang tinggi di dalam darah (Messeri *et al.*, 2012). Peningkatan katabolisme protein di hepar mengakibatkan peningkatan produksi amonia (Ampuero *et al.*, 2013). Amonia yang tinggi dapat mengakibatkan kegagalan detoksifikasi di hepar (Allampati & Mullen, 2018). Amonia dalam kadar tinggi secara langsung memasuki sirkulasi sistemik dan melewati *brain-blood-barrier* memicu disfungsi otak dengan edema pada astrosit dan kegagalan

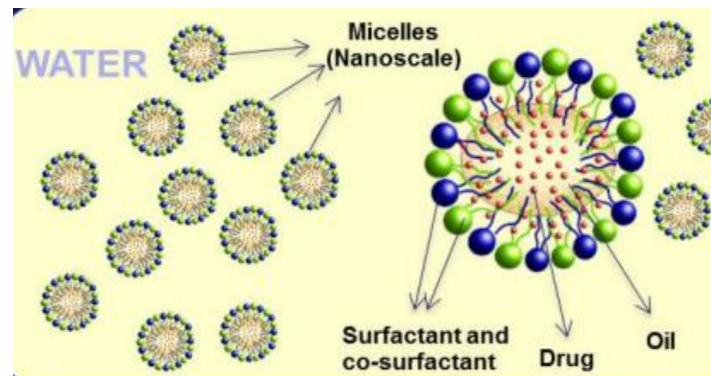
neurotransmisi sehingga mengakibatkan perubahan status mental dan kematian (Allampati & Mullen, 2018; Ampuero *et al.*, 2013).

Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien diabetes melitus dapat mengakibatkan jejas pada jaringan hepar yang diinduksi oleh stress oksidatif akibat hiperglikemia (J. Mohamed *et al.*, 2016). Perubahan biokimia yang terjadi pada kerusakan hepar yang diakibatkan oleh diabetes melitus mencakup sekresi yang abnormal dari enzim hepar dan kerusakan hepar tersebut dapat mengakibatkan NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) hingga karsinoma hepatoselular (J. Mohamed *et al.*, 2016). Peningkatan serum transaminase sering disebabkan oleh penyakit hepar kronis pada kondisi umum dan kondisi diabetes (Atmaca *et al.*, 2015). Prevalensi peningkatan dari serum transaminase yang terdiri dari *Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *serum glutamic-oxaloacetic transaminase* (SGOT) sering ditemukan pada pasien diabetes sebesar 9.1% pada diabetes tipe 1 dan 12.1% pada diabetes tipe 2 (Atmaca *et al.*, 2015). Peningkatan serum tersebut sangat dipengaruhi oleh obesitas dan sindrom metabolik sehingga lebih banyak dilakukan pada diabetes tipe 2 dibandingkan tipe 1 (Atmaca *et al.*, 2015). Berdasarkan studi *cross-sectional* yang dilakukan di Brazil oleh Barros, *et al.* ditemukan bahwa terjadinya peningkatan kadar SGOT pada pasien diabetes tipe 1 (Barros *et al.*, 2017). Peningkatan kadar serum transaminase juga dapat disebabkan oleh akumulasi dari glikogen di hepar sehingga mengakibatkan hepatomegali (Imtiaz *et al.*, 2013).

Terapi yang digunakan pada diabetes tipe satu adalah pemberian insulin sintesis yang bertujuan untuk memberikan kadar insulin fisiologis (Weinstock, 2020). Pemberian insulin dapat menimbulkan hipertrofi lemak pada area injeksi, reaksi hipersensitivitas lokal dan hipoglikemia jika terjadi kelebihan dosis (Pusat Informasi Obat Nasional, 2015). Pemberian terapi herbal terbukti menjadi pilihan yang lebih baik dibandingkan obat sintesis karena lebih sedikit efek samping dan dapat digunakan tanpa resep, dan lebih murah (Verma *et al.*, 2018). Salah satu tanaman herbal yang dapat digunakan untuk terapi diabetes adalah jintan hitam (*Nigella Sativa*) (Preethi, 2013).

Jintan hitam merupakan salah satu tanaman yang memiliki banyak manfaat pada tubuh, salah satu kandungan yang terdapat pada *nigella sativa* adalah timokuinon (Younus, 2018). Timokuinon dapat meningkatkan kadar insulin secara signifikan, mencegah karakteristik yang muncul pada sindrom metabolik seperti

hiperglikemia, hipertrigiseridemia, hiperkolesterolemia dan hipertensi (Younus, 2018). Timokuinon juga memiliki peran pada hepar dengan menurunkan kadar *marker* enzim dari kerusakan hepar seperti SGOT, *lactate dehydrogenase* (LDH) dan SGPT (Laskar, 2018).



Gambar 1. Nanoemulsi *Oil-in-Water* (Zhao, 2015)

Timokuinon bersifat sulit larut di dalam air sehingga mengakibatkan penurunan bioavailabilitas secara oral (Kalam *et al.*, 2017). Peneliti sudah melakukan banyak upaya untuk meningkatkan dari bioavailabilitas dan efikasi terapeutik serta meminimalisir efek samping dengan *nanotechnology-based drug delivery* yang salah satunya adalah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) (Kalam *et al.*, 2017). SNEDDS merupakan kombinasi isotropik dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan dan zat aktif obat yang akan membentuk nanoemulsi *oil-in-water* secara spontan ketika terpapar dengan cairan gastrointestinal sehingga secara signifikan dapat meningkatkan kelarutan obat, meningkatkan efikasi terapi dan bioavailabilitas serta penurunan efek samping dari komponen bioaktif (Abo Enin, 2015; Kalam *et al.*, 2017; Zhao, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Akrom, *et al* (2015) menunjukkan bahwa timokuinon memiliki efek hepatoprotektor dengan menurunkan kadar SGPT dan SGOT pada tikus Sprague Dawley yang diinduksi aloksan. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan menggunakan jintan hitam sebagai hepatoprotektor pada *Rattus norvegicus* yang diinduksi DM dengan aloksan. Poin yang membedakan penelitian kami adalah pada penggunaan bentuk sediaan SNEDDS melalui peningkatan bioavailabilitas nya (farmakodinamikanya).

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh ekstrak Nigella sativa dalam sediaan SNEEDS terhadap Kadar SGOT-SGPT Rattus norvegicus pasca induksi DM dengan aloksan dibandingkan dengan ekstrak tanpa SNEEDS?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh ekstrak Nigella sativa dalam sediaan SNEEDS terhadap Kadar SGOT-SGPT Rattus norvegicus pasca induksi DM dengan aloksan dibandingkan dengan ekstrak tanpa SNEEDS.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan peneliti khususnya mengenai pengaruh pemberian jintan hitam terhadap kadar SGOT-SGPT pada tikus yang diinduksi aloksan, menjadi dasar atau sumber bagi peneliti lain untuk studi lanjut dimasa yang akan datang.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

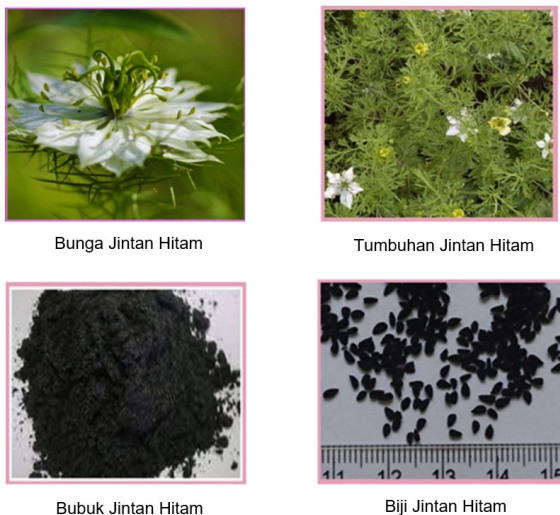
Peneliti	Judul Penelitian	Persamaan	Perbedaan
(Abdelrazek <i>et al.</i> , 2018)	<i>Black Seed Thymoquinone Improved Insulin Secretion, Hepatic Glycogen Storage, and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Wistar Rats</i>	- Subjek Penelitian : <i>Rattus Norvegicus</i> galur Wistar - Variabel bebas : <i>Nigella Sativa</i>	- Induksi DM menggunakan aloksan. - Minyak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS
(Akrom <i>et al.</i> , 2015)	<i>Black Cumin Seed Oils Hepatoprotector in Decreasing SGPT and SGOT Activity and Increasing p53 Gene Expression in Sprague Dawley Rats Induced by Alloxan</i>	- Variabel bebas : <i>Nigella sativa</i> - Variabel terikat : Kadar SGPT dan SGOT. - Induksi menggunakan aloksan	- Subjek penelitian <i>Rattus Norvegicus</i> galur Wistar. - Ekstrak Jintan Hitam dalam sediaan SNEDDS
(Darmawan <i>et al.</i> , 2018)	<i>Nigella Sativa (Black Seeds) Oil Adjuvant Therapy decrease on SGOT activity in Patients at Risk of Metabolic Syndrome receiving Standard Therapy</i>	- Variabel bebas : <i>Nigella sativa</i> - Variabel terikat : Kadar SGPT dan SGOT.	- Subjek pada penelitian ini : tikus wistar yang diinduksi aloksan.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Telaah Pustaka

2.1.1. Jintan Hitam

Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) atau Habbatussauda merupakan salah satu tanaman herbal dari famili *Ranunculaceae* yang sering digunakan sejak 2000 tahun yang lalu dalam budaya di Asia, Afrika, Eropa, dan Timur Tengah sebagai perasa makanan dan obat tradisional (Younus, 2018). Jintan hitam merupakan tanaman yang berasal dari Afrika dan Asia Barat, namun tumbuhan ini juga tumbuh di Bangladesh, India, Sri Lanka, Turki, Pakistan, Suriah dan daerah Mediterania yang lain (Ahmad *et al.*, 2020). Tumbuhan jintan hitam berwarna hijau dengan bentuk daun yang terbagi halus yang linear (Ahmad *et al.*, 2020). Bunga jintan hitam memiliki 5-10 kelopak bunga dengan warna biru pucat dan putih (Ahmad *et al.*, 2020). Biji dari tumbuhan jintan hitam berbentuk oval dengan warna hitam dan berdiameter sekitar 1mm (Ahmad *et al.*, 2020).



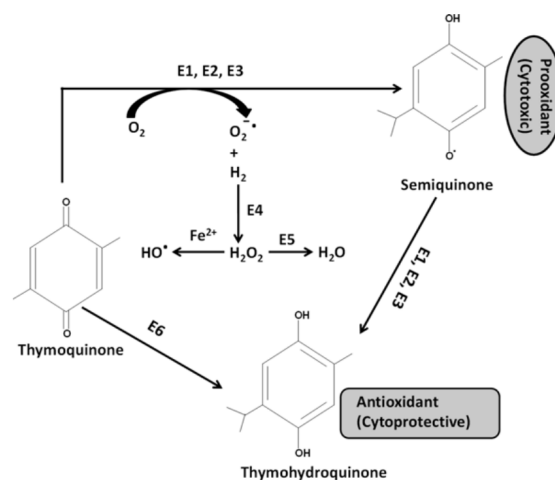
Gambar 2. Gambaran morfologi Jintan Hitam (Ahmad *et al.*, 2020)

Jintan hitam banyak digunakan oleh populasi muslim semenjak Nabi Muhammad ﷺ mengarahkan umatnya untuk menggunakan jintan hitam secara rutin untuk mengobati segala macam penyakit selain kematian (Younus, 2018). Ibnu Sina, dalam bukunya yang berjudul "*Canon of Medicine*" menyatakan bahwa jintan hitam dapat meningkatkan stamina tubuh dan membantu pemulihan tubuh dari kondisi sakit (Younus, 2018). Ibnu Sina menganjurkan penggunaan jintan hitam untuk pengobatan sakit kepala, sakit gigi, pilek, demam, luka, penyakit kulit akibat jamur, cacing dan parasit serta pengobatan pada kasus luka akibat hewan

berbisa (Younus, 2018). Penggunaan dari jintan hitam dalam pengobatan herbal sudah dilakukan untuk berbagai penyakit seperti hipertensi, diabetes, bronkitis, batuk, asma, peradangan, eksim, sakit kepala, pusing, influenza, demam dan sebagainya (Younus, 2018).

Biji jintan hitam mengandung *fixed oil*, *essential oil*, protein, alkaloid dan saponin (Younus, 2018). Kandungan utama dalam biji jintan hitam adalah Timokuinon (*Thymoquinone*) dengan persentase sebesar 30-48% dari total komposisi yang ditemukan pada biji jintan hitam (Younus, 2018). Timokuinon memiliki efek farmakologis seperti anti diabetes, antiepilepsi, hepatoprotektif, anti-inflamasi, antioksidan, fungisidal, nefroprotektif, dan anti kanker (Ahmad *et al.*, 2020; Younus, 2018).

Stress oksidatif merupakan proses yang penting dalam patomekanisme dari diabetes dan kandungan dalam jintan hitam dapat bekerja sebagai antioksidan sehingga dapat mengurangi stress oksidatif (Younus, 2018). Studi mengenai minyak esensial jintan hitam menunjukkan bahwa kandungan dalam jintan hitam lebih mampu menurunkan kadar radikal bebas dibandingkan antioksidan sintesis (Younus, 2018). Pemberian jintan hitam dapat menurunkan ekspresi dari COX-2 melalui mekanisme antioksidan, yaitu dengan menurunkan peroksidasi lipid dari *Malondialdehyde* (MDA) di pankreas serta meningkatkan kadar enzim *Superoxide Dismutase* (SOD) (Younus, 2018).



Gambar 3. Skema potensi sifat antioksidan dan prooksidan timokuinon (Khan, 2018)

Struktur *quinone* pada timokuinon memiliki sifat pereduksi yang berhubungan dengan kemampuan antioksidan dari timokuinon (Khan, 2018).

Timokuinon berpotensi menjadi pro-oksidan dan antioksidan tergantung reduksi yang terjadi (Khan, 2018). Gambar 3 menunjukkan reaksi enzimatik dari siklus reduktasi dari timokuinon. Pengurangan satu elektron dari timokuinon menggunakan enzim E1 (NADPH-CYP reduktase), E2 (NADH-CYP-b5 reduktase), dan E3 (NADH-ubiquinone oksidoreduktase) menjadi semikuinon yang bersifat pro-oksidan karena akumulasi dari O_2^- (Khan, 2018). Lalu, enzim E1, E2, dan E3 mengubah semikuinon menjadi timohidrokuinon (Khan, 2018). Selain itu, timokuinon dapat diubah menjadi timohidrokuinon dengan dibantu enzim E4 (SOD), E5 (katalase), E6 (NADPH-quinone oksidoreduktase) yang bersifat antioksidan (Khan, 2018).

Hiperglikemia menjadi bagian yang penting dari komplikasi diabetes dan biji jintan hitam terbukti sangat baik dalam mengatur kadar gula darah dan respon insulin (Younus, 2018). Studi yang dilakukan oleh Bamosa *et al.* pada tahun 2010 menunjukkan pemberian kombinasi jintan hitam dengan statin serta metformin menunjukkan hasil yang sinergis dalam menjaga kadar gula darah puasa dan kadar kolesterol serum dibandingkan pasien yang hanya diberikan statin dan metformin (Younus, 2018). Pada studi yang dilakukan pada tikus yang diinduksi diabetes menggunakan streptozotosin (STZ), pemberian jintan hitam sebesar 80 mg/kgBB mengembalikan aktifitas enzim glukosa-6-fosfat dan heksokinase ke nilai normalnya, sehingga penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh meningkat dan menurunkan resiko diabetes tipe 2 (Younus, 2018). Potensi terapi timokuinon untuk mengurangi komplikasi diabetes yang berhubungan dengan hiperglikemia dibuktikan dengan penurunan secara signifikan pada produksi gula (glukoneogenesis) tikus yang diinduksi diabetes menggunakan STZ yang diberikan timokuinon dengan dosis 50 mg/kgBB dengan menurunkan mekanisme glukoneogenesis yang terjadi pada hepar (Laskar, 2018).

Kerusakan pada hepar ditandai dengan peningkatan dari SGOT, SGPT, LDH dan *alkaline phosphatase* (ALP) serta peningkatan kadar bilirubin total yang diinduksi oleh aktivitas peroksidase lipid (Khan, 2018). Peningkatan aktivitas peroksidase lipid pada membran sel hepar mengakibatkan bocornya enzim hepar serta peningkatan permeabilitas membran (Khan, 2018). Kandungan timokuinon dalam jintan hitam menormalisasi peningkatan aktivitas peroksidase lipid melalui mekanisme antagonis sehingga menstabilkan membran selular hepar sehingga menurunkan kebocoran enzim hepar (Khan, 2018). Pemberian jintan hitam dalam

bentuk teh (5 g/hari) yang bersamaan dengan obat antidiabetes yang konvensional, pengaturan diet, dan olahraga selama 6 bulan menunjukkan penurunan SGOT, SGPT, bilirubin direk, bilirubin indirek dan bilirubin serum (Tavakkoli *et al.*, 2017)

2.1.2. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS)

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan kombinasi isotropik dari minyak, surfaktan, ko-surfaktan dan zat aktif obat yang secara spontan akan membentuk nanoemulsi *oil-in-water* ketika terpapar dengan cairan gastrointestinal dengan bantuan gerakan gastrointestinal (Abo Enin, 2015; Zhao, 2015). Emulsi yang berukuran nano memfasilitasi absorpsi dan pelepasan obat dengan luas permukaan yang besar (Nasr *et al.*, 2016). SNEDDS memiliki beberapa kelebihan dibandingkan *nano-technology drug delivery* yang lain adalah kestabilan termodinamika, kemudahan dalam membuat sediaan, efisiensi *self-nanoemulsification*, serta biaya yang murah (Kalam *et al.*, 2017).

SNEDDS konvensional biasanya tersedia dalam bentuk sediaan cairan yang dimasukkan ke dalam kapsul gelatin lunak (Nasr *et al.*, 2016). Namun, bentuk sediaan konvensional ini memiliki kekurangan yaitu kapsul gelatin dapat memicu reaksi hipersensitivitas, biaya produksi yang mahal, stabilitas dan portabilitas obat rendah, presipitasi dan kebocoran obat, sedikit pilihan bentuk sediaan dan presipitasi obat yang ireversibel (Nasr *et al.*, 2016). Beberapa tahun belakangan, perkembangan dari SNEDDS berupa *Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (S-SNEDDS) menjadi pusat perhatian karena mengkombinasikan kelebihan dari SNEDDS dalam bentuk cairan dengan bentuk sediaan padat sehingga mengatasi kekurangan pada SNEDDS konvensional (Nasr *et al.*, 2016). Mekanisme perubahan dari SNEDDS konvensional (cairan) ke S-SNEDDS memiliki banyak metode, namun metode adsorben mendapatkan lebih banyak perhatian karena membutuhkan waktu yang lebih sedikit untuk pembuatannya, simpel, serta paling ekonomis (Alwadei *et al.*, 2019). Bahan yang cocok untuk adsorpsi pada area permukaan adalah substansi *silica* dan memiliki kapasitas yang besar untuk menyerap lipid untuk memproduksi bubuk bebas lalu dimasukkan ke dalam tablet menggunakan kompresi secara langsung atau dienkapsulasi ke dalam kapsul gelatin keras (Alwadei *et al.*, 2019). Metode adsorben memiliki kelebihan yaitu meningkatkan bioavailabilitas dengan biaya

produksi yang rendah, proses kontrol yang mudah, stabilitas tinggi dan dapat di reproduksi (Alwadei *et al.*, 2019).

2.1.3. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan kondisi berupa peningkatan kadar gula darah melebihi batas normal secara kronis akibat tubuh tidak dapat memproduksi atau tidak dapat menggunakan hormon insulin secara efektif atau keduanya (IDF, 2019; Soelistijo *et al.*, 2019). Secara garis besar, diabetes terbagi dalam beberapa kategori antara lain DM tipe 1, DM tipe 2, pre-diabetes, dan diabetes gestasional (IDF, 2019). DM tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun terhadap sel β pankreas yang memproduksi insulin sehingga mengakibatkan penurunan hingga tidak adanya produksi insulin (IDF, 2019). Insidensi diabetes melitus tipe 1 terjadi sebesar 10% dari total kasus diabetes di dunia dan lebih sering muncul pada usia dibawah 20 tahun (Kumar *et al.*, 2018; Paschou *et al.*, 2018).

Autoimunitas yang terjadi pada DM tipe 1 dipengaruhi oleh genetik dan lingkungan (Kumar *et al.*, 2018). Sekitar 20 lokus genetik sudah diidentifikasi berhubungan dengan patogenesis DM tipe 1 dan polimorfisme gen HLA yang terletak pada kromosom 6 merupakan faktor resiko utama yang berperan 40-50% dalam munculnya DM tipe 1 (Jameson *et al.*, 2018). Polimorfisme pada gen yang mengkode insulin yaitu gen CTLA4 dan PTPN22 merupakan gen non-HLA yang berperan dalam kemunculan DM tipe 1 (Kumar *et al.*, 2018). Polimorfisme pada gen yang mengkode insulin itu sendiri dapat mengakibatkan penurunan ekspresi insulin di timus sehingga mengurangi eliminasi jumlah sel T yang reaktif dengan protein tubuh (Kumar *et al.*, 2018). Selain faktor genetik, pengaruh lingkungan juga dapat memicu terjadinya DM tipe 1. Faktor lingkungan yang berperan adalah infeksi virus (*coxsackie, rubella, enterovirus*), protein susu sapi, komponen nitrosourea, defisiensi vitamin dan toksin dari lingkungan (Jameson *et al.*, 2018).

Peran antibodi pada proses munculnya DM tipe 1 didukung oleh ditemukannya autoantibodi terhadap islet pankreas yang didalamnya terdapat sel yang memproduksi hormon salah satunya sel β pada sebagian besar pasien DM tipe 1 (Kumar *et al.*, 2021). Autoantibodi terhadap berbagai antigen sel β pankreas disebabkan oleh kegagalan tubuh dalam mekanisme *self-tolerance* pada sel T spesifik mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas (Kumar *et al.*, 2021). Proses infiltrasi dari sel limfosit yang mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas disebut dengan insulitis (Jameson *et al.*, 2018). Kerusakan pada sel β

pankreas disebabkan oleh beberapa sel T spesifik, termasuk sel Th 1 yang memproduksi sitokin (IFN- γ dan TNF) yang merusak sel β serta sel T sitotoksik CD8+ yang secara langsung menghancurkan sel β pankreas (Kumar *et al.*, 2021).

Manifestasi klinis khas dari DM tipe 1 adalah kekurangan insulin yang berperan dalam metabolisme energi tubuh (Strayer & Rubin, 2015). Kekurangan insulin tersebut memicu tubuh mengubah pola penggunaan energi yang menyerupai pola kelaparan (Strayer & Rubin, 2015). Proses tersebut mengutamakan penggunaan simpanan adiposa untuk metabolisme energi dibandingkan penggunaan glukosa eksogen (Muñoz *et al.*, 2012). Proses oksidasi lemak untuk metabolisme energi tubuh mengakibatkan kelebihan produksi badan keton yang beredar didalam darah oleh hepar dan dapat memicu ketoasidosis metabolik (Muñoz *et al.*, 2012). Kondisi hiperglikemia pada pasien DM tipe 1 disebabkan oleh produksi gula di hepar yang tidak dapat ditekan serta penurunan ambilan gula oleh otot skeletal dan jaringan adiposa (Strayer & Rubin, 2015). Peningkatan kadar glukosa diluar batas reabsorpsi ginjal mengakibatkan glukosa dibuang melalui urin (glikosuria) (Strayer & Rubin, 2015). Glikosuria dapat memicu peningkatan sekresi urin (poliuria) akibat diuresis osmotik dan kondisi ini dapat mengakibatkan penurunan cairan tubuh (dehidrasi) (Strayer & Rubin, 2015). Jika tidak dikoreksi, kondisi tersebut dapat memicu terjadinya asidosis yang progresif hingga dapat mengakibatkan koma dan kematian (Strayer & Rubin, 2015).

2.1.4. Diabetes Melitus pada Hepar

Hepar merupakan salah satu organ penting dalam regulasi kadar gula darah pada kondisi fisiologis maupun patologis seperti DM (J. Mohamed *et al.*, 2016). *Non-Alcoholic Fatty Liver* (NAFLD) merupakan salah satu komplikasi pada organ hepar akibat disregulasi dari persinyalan dan metabolisme hepar (Jiang *et al.*, 2020). NAFLD merupakan kondisi deposisi lemak di hepar tanpa infeksi virus atau konsumsi alkohol (Xie *et al.*, 2018). Hubungan antara NAFLD dan DM lebih banyak ditemukan pada DM tipe 2 dibandingkan DM tipe 1, namun studi terbaru menyimpulkan bahwa DM tipe 1 juga terlibat dalam munculnya NAFLD dan mekanisme yang mendasari masih belum dipahami secara utuh (El-Sayed *et al.*, 2020). Angka kejadian komplikasi NAFLD pada pasien DM tipe 2 terjadi sebesar 50-60% dan pada DM tipe 1 hingga 45% (Smith & Adams, 2011).

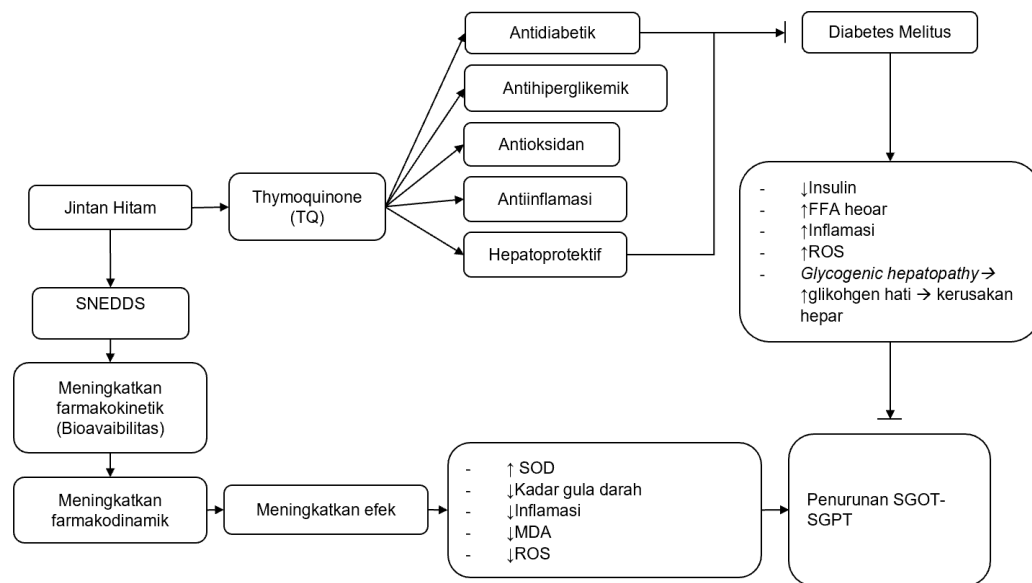
Hormon glukagon yang diproduksi oleh pankreas memiliki peran antagonis terhadap insulin, yaitu meningkatkan glukoneogenesis dan sekresi glukosa dari

hepar (Jiang *et al.*, 2020). Pada pasien DM tipe 1, defisiensi insulin meningkatkan lipolisis dan sirkulasi *free fatty acid* (FFA) akibat regulasi *hormone-sensitive lipase* (HSL) serta meningkatkan ambilan *very-low-density-lipoprotein* (VLDL) dan trigliserida (TG) oleh hepar (J. Mohamed *et al.*, 2016). Namun, disaat yang bersamaan peningkatan glukagon hepar mengakibatkan inhibisi sekresi TG hepatic (J. Mohamed *et al.*, 2016). Ketidakseimbangan ambilan, sintesis, sekresi dan oksidasi FFA memicu terjadinya akumulasi lemak pada hepar (J. Mohamed *et al.*, 2016). Proses oksidasi FFA mengakibatkan pembentukan radikal bebas yang akan memicu peroksidasi lipid, induksi sitokin dan disfungsi mitokondria yang memicu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Smith & Adams, 2011). Peningkatan ROS mengakibatkan apoptosis hepatosit, memicu pelepasan sitokin inflamasi, infiltrasi leukosit yang mengakibatkan destruksi berat pada hepar (J. Mohamed *et al.*, 2016). Peningkatan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL 1 β , dan IL-6) pada DM berhubungan dengan terjadinya inflamasi ringan yang memicu komplikasi pada DM (J. Mohamed *et al.*, 2016).

Glycogen Hepatopathy (GH) merupakan komplikasi lain pada hepar akibat DM yang ditandai dengan akumulasi glikogen pada hepatosit yang disebabkan oleh sintesis glikogen dan inhibisi glikogenolisis (Alenazy *et al.*, 2020). Kondisi ini sangat dipengaruhi oleh fluktuasi dari kadar glukosa dan insulin didalam darah (Alenazy *et al.*, 2020).

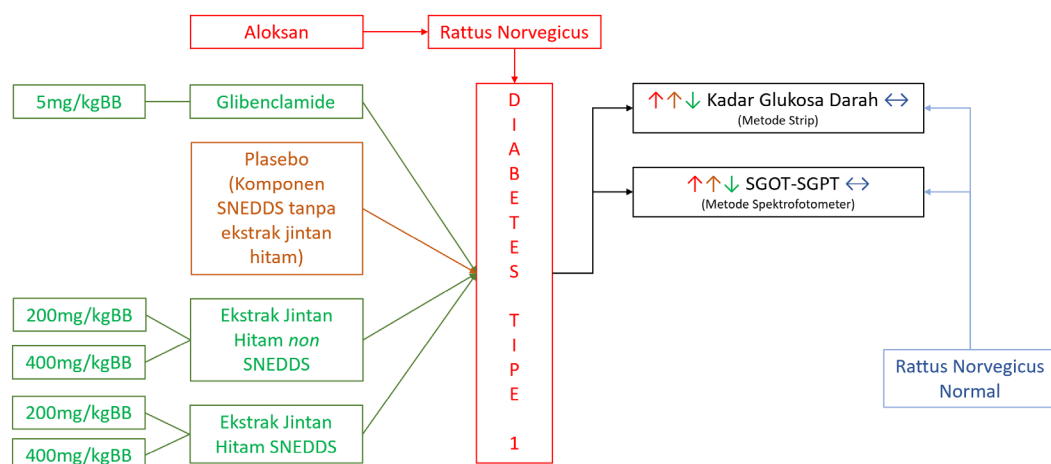
Indikator awal dan terpenting dalam menilai kerusakan hepar adalah kadar *Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase* (SGPT), *serum glutamic-oxaloacetic transaminase* (SGOT), *Alkaline Phosphatase* (ALP) dan *γ -Glutamyl Transpeptidase* (GGT) (J. Mohamed *et al.*, 2016). Peningkatan kadar SGPT dapat mengindikasikan terjadinya perlemakan hepar yang terlepas dari kondisi diabetes mellitus (J. Mohamed *et al.*, 2016). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Mohamed, Soliman and Marie, 2016 ditemukan bahwa peningkatan kadar enzim SGOT dan SGPT lebih tinggi pada DM tipe 1 dibandingkan DM tipe 2 pada tikus yang diinduksi diabetes (A. S. Mohamed *et al.*, 2016).

2.2. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.3. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

Ekstrak biji jintan hitam dalam sediaan SNEDDS memiliki pengaruh terhadap Kadar SGOT-SGPT tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi DM dengan aloksan.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian *true-eksperimental* laboratorium dengan menggunakan rancangan penelitian *post test control group design*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran, Laboratorium Teknologi Farmasi dan Farmakologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Universitas Islam Indonesia dengan estimasi waktu lima bulan.

3.3. Subjek Penelitian

1. Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) sehat dengan jenis kelamin jantan dengan rentang usia 8 minggu dengan berat 200-300 gram.
2. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tikus yang mati sebelum proses intervensi, serta tidak berhasil dalam penginduksian DM dengan aloksan.
3. Subjek penelitian ini adalah 35 ekor tikus dengan 7 kelompok penelitian. Dihitung berdasarkan teknik *simple random sampling* dan perhitungannya menggunakan metode *resource equation* dengan rumus sebagai berikut (Charan & Kantharia, 2013)

$$E = \text{Total Jumlah Hewan} - \text{Total Jumlah Kelompok}$$

$$10-20 = \text{Total Jumlah Hewan} - 7$$

$$\text{Total Jumlah Hewan} = (10-20) + 7$$

$$\text{Total Jumlah Hewan} = 17-27/7 \text{ kelompok}$$

$$\text{Total Jumlah Hewan} = 3-4 \text{ ekor/kelompok}$$

Dengan mempertimbangkan angka kejadian kematian tikus, maka hasil dari perhitungan sebelumnya dihitung kembali menggunakan *corrected sample size* dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Corrected sample size} = \text{Sample size} / [1-(\% \text{kematian}/100)]$$

$$\text{Corrected sample size} = 3-4/[1-(20/100)]$$

$$\text{Corrected sample size} = 4-5 \text{ ekor tikus}$$

Jumlah tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah 4-5 ekor tikus, dengan jumlah kelompok sebanyak 7 maka total tikus adalah 28-35 ekor tikus.

4. Kelompok penelitian

Hewan coba dikelompokkan menjadi 7, yaitu: Kelompok K(+) fisiologis yaitu kelompok model hewan normal yang tanpa diberi perlakuan. Kelompok K(+) patologis yaitu kelompok hewan model DM dan diberikan perlakuan glibenclamide 5 mg/KgBB/hari per oral (p.o.). Kelompok K(-) yaitu kelompok hewan model DM diberikan perlakuan placebo komponen SNEDDS tanpa ekstrak jintan hitam dengan dosis 200 mg/KgBB/hari p.o. Kelompok P(1) yaitu kelompok hewan model DM dan diberikan ekstrak biji jintan hitam 200 mg/KgBB/hari p.o., Kelompok P(2) yaitu kelompok hewan model DM dan diberikan ekstrak biji jintan hitam 400 mg/KgBB/hari p.o. Kelompok P(3) yaitu kelompok hewan model DM dan diberikan perlakuan ekstrak biji jintan hitam dalam sediaan SNEDDS 200 mg/KgBB/hari p.o., serta P(4) yaitu kelompok hewan model DM dan diberikan perlakuan ekstrak biji jintan hitam dalam sediaan SNEDDS 400 mg/KgBB/hari p.o.

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS dan ekstrak jintan hitam non-SNEDDS

3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dari penelitian ini adalah kadar enzim SGOT-SGPT *Rattus Norvegicus*

3.5. Definisi Operasional

3.5.1. Ekstrak Jintan Hitam dalam sediaan SNEDDS

Ekstrak biji jintan hitam adalah hasil dari proses ekstraksi biji jintan hitam secara maserasi dengan pelarut etanol 70% yang ditambahkan komponen SNEDDS. Hasil ekstraksi ditambahkan campuran surfaktan Tween 20 dan ko-surfaktan PEG 400 dengan perbandingan Tween 20 : PEG 400 : Ekstrak jintan hitam = 2 : 0,5 : 0,25. Proses pembuatan ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS diawali dengan menambahkan ekstrak jintan hitam 0.5ml dan surfaktan 2ml lalu disonifikasi selama 5 menit dengan power 40 dan pulser 50. Setelah itu campuran di diamkan selama 5 menit dan ditambahkan ko-surfaktan PEG 400

sebesar 0,25ml dan disonifikasi kembali. Lalu campuran tersebut diuji untuk dianalisa *Zeta Potensial* dengan nilai minimal -30

3.5.2. Ekstrak Jintan Hitam non SNEDDS

Ekstrak biji jintan hitam adalah hasil dari proses ekstraksi biji jintan hitam secara maserasi dengan pelarut etanol 70%. Hasil ekstraksi yang diperoleh tidak diformulasikan dalam bentuk sediaan SNEDDS

3.5.1. Rattus Norvegicus

Rattus norvegicus adalah subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Kemudian tikus dikelompokkan menjadi 7 kelompok secara acak. Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan tahap penyesuaian kandang selama 5 hari. Pada kelompok K(+) fisiologis tidak dilakukan induksi DM juga tidak diberikan intervensi. Sedang pada kelompok hewan model dilakukan induksi DM dengan menyuntikkan Aloksan dengan dosis 150 mg/KgBB secara intraperitoneal (i.p). Konfirmasi DM dilakukan pada hari ke-4 menggunakan alat pengecekan glukosa darah dengan kadar GDP>150 mg/dL. Selanjutnya dilakukan intervensi sesuai kelompoknya selama 4 minggu.

3.5.2. Kadar SGOT-SGPT

Pengujian kadar SGOT-SGPT dilakukan setelah tindakan, sampel darah dari setiap kelompok diambil dengan cara pungsi transkardial sebanyak 5 ml dan disentrifugasi dilakukan pengujian SGOT, SGPT. Pengukuran kadar SGOT-SGPT diukur menggunakan spektrofotometer (Kurniawati *et al.*, 2015)

3.6. Instrumen Penelitian

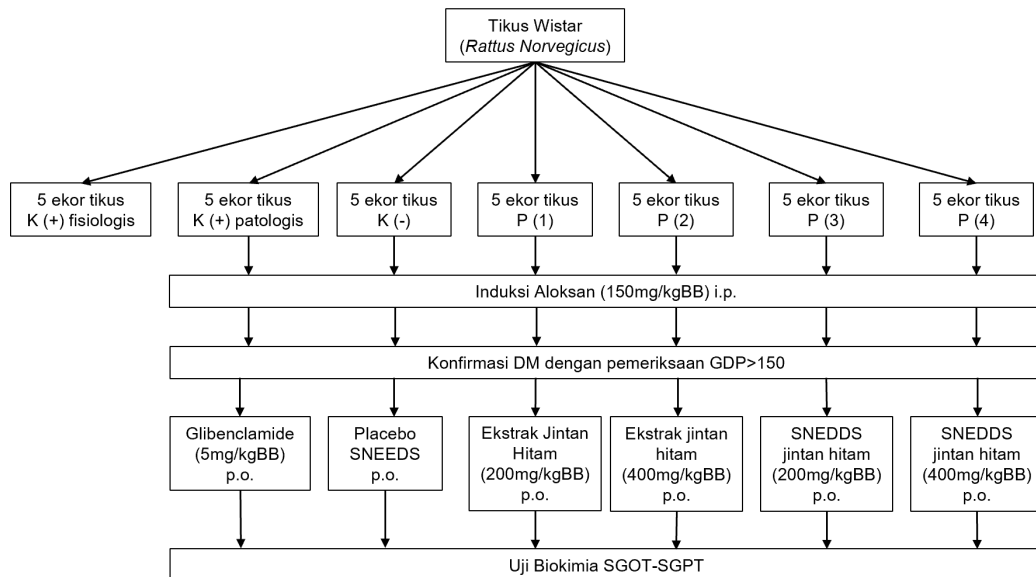
3.6.1. Alat

Sarung tangan, alat sonikasi, *Zeta potensial Analyzer*, spektrofotometer, tabung EDTA, spuit injeksi, mesin sentrifugal.

3.6.2. Bahan

- a. Pembuatan minyak ekstrak jintan hitam dan dalam sediaan SNEDDS: jintan hitam, surfaktan tween 20, dan ko-surfaktan PEG 400.
- b. Pengujian SGOT-SGPT : Reagen SGOT-SGPT

3.7. Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

Kadar SGOT-SGPT diuji dengan uji statistik *one way-Analyze of Variant* (ANOVA). Apabila hasil analisis data yang didapatkan signifikan ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan *post-hoc* untuk mengetahui kelompok mana yang menunjukkan perbedaan. Dan dilakukan uji Levene untuk uji homogenitas sebagai syarat uji ANOVA. Sebelum dilakukan uji *oneway* ANOVA dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *shapiro-wilk test*.

3.9. Etika Penelitian

Tikus akan dirawat dalam 1 kandang berisi maksimal 5 hewan coba untuk mencegah stress antar hewan coba. Penggantian sekam dilakukan tiap 3 hari sekali. Pemberian makan dan minum dilakukan setiap hari. Setelah selesai perlakuan, tikus akan di Euthanasia dengan cara mengeluarkan darah sampai habis dengan teknik perfusi transkardial. Sebelumnya tikus di anastesi menggunakan ketamin dosis 80-100 mg/kgBB i.m. Setelah tikus masuk dalam fase anastesi dalam maka dilakukan insisi linea mediana pada dinding abdomen, dilanjutkan insisi sepanjang linea axilaris sampai dinding thoraks terbuka dan jantung terlihat. Ventrikel kiri jantung diinsisi kemudian kanula dimasukkan sampai mencapai aorta ascenden. Kanula difiksasi dengan penjepit arteri. Dilakukan insisi atrium kanan untuk mengeluarkan darah. Sebelum dilakukan perfusi saline, darah tikus dilakukan pengambilan darah transkardial sebesar 5 ml. Selanjutnya

dilanjutkan perfusi saline yang dialirkan melalui kanula. Agar organ mendapatkan perfusi sepenuhnya maka dilakukan jepitan pada aorta descendens. Perfusi saline dilanjutkan sampai darah yang keluar melalui atrium kanan tampak jernih dan arteri mamaria interna di sekitar sternum tampak putih karena terisi cairan jernih. Setelah perfusi transkardial sempurna maka dilakukan diseksi kepala yang bertujuan untuk memastikan hewan coba telah mati.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4. 1. Hasil

Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus pada awal penelitian yang keseluruhannya dapat bertahan hingga akhir penelitian. Tidak ada tikus yang mati selama perlakuan maupun dieksklusi saat penelitian berlangsung, sehingga hasil penelitian ini merupakan rerata dari 35 ekor tikus yang terbagi menjadi 7 kelompok secara merata.

4.1.1. Hasil Ekstrak Jintan Hitam dalam Sediaan SNEDDS

Sediaan *Self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) dibuat menggunakan campuran minyak, surfaktan dan co-surfaktan. Tabel 2 menampilkan hasil percobaan perbandingan komposisi SNEDDS. Berdasarkan tabel tersebut terlihat bahwa percobaan ke-7 menggunakan perbandingan komposisi ekstrak jintan hitam : tween 20 : co-surfaktan yaitu 0,5 : 2 : 0,25 menjadi perbandingan optimal untuk membuat ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS. Indikator keberhasilan dalam pembuatan SNEDDS adalah ukuran globul kurang dari 200 nm polidispersitas indeks (PI) kurang dari sama dengan 0,7 \AA , dan memiliki zeta potensial lebih rendah dari -30mV atau lebih tinggi dari +30mV (Nugroho & Sari, 2018). Selanjutnya dilakukan pembuatan dosis besar dengan membuat perbandingan 7x dari dosis kecil menjadi 3,5 : 14 : 1,75. Dan dilakukan analisis terhadap komposisi dosis besar tersebut dan didapatkan hasil yaitu ukuran globul 11.9nm, PI 0,106 \AA , dan zeta potensial -33.6mV yang berarti SNEDDS sudah berhasil.

Tabel 2. Data perbandingan komposisi pembuatan SNEDDS

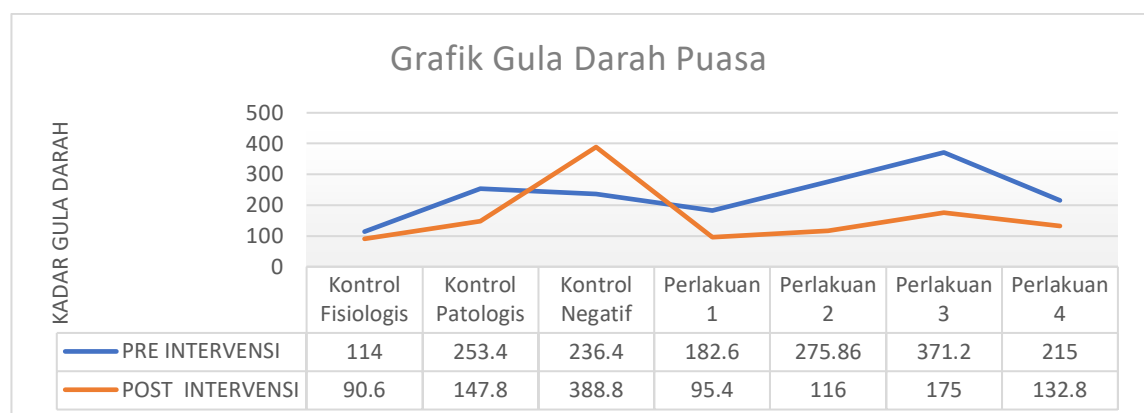
No.	Ekstrak jintan Hitam (ml)	Surfactan Tween 80/Tween 20 (ml)	Co-Surfaktan PEG 400 (ml)	Ukuran Globul (nm)	PI (\AA)	Zeta potensial (mV)
1	0,5	(tween 80)	2	0,2	>200	-
2	0,5	(tween 80)	3	0,2	>200	-
3	0,5	(tween 20)	3	0,25	10,3	0,109
4	0,5	(tween 20)	3	0,25	15	0,204
5	0,5	(tween 20)	3	0,25	10,6	0,104
6	0,5	(tween 20)	3,5	0,25	9,9	0,17
7	0,5	(tween 20)	2	0,25	-	0,034
Dosis besar	3,5	(tween 20)	14	1,75	11,9	0,106

4.1.2. Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS mampu menurunkan kadar gula darah tikus setelah 30 hari perlakuan. Pengukuran kadar gula darah dilakukan menggunakan glukometer dengan merk *Onemed*. Perhitungan kadar gula darah tikus dilakukan setelah diinduksi aloksan pada tanggal 04 Maret 2021 serta setelah intervensi ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS pada tanggal 06 April 2021.

Tabel 3. Tabel Rata-Rata Gula Darah Puasa

Kelompok	Intervensi	Pre-Intervensi ± SD	Post-Intervensi ± SD	Delta
Kontrol Fisiologis	Tidak diberikan intervensi	114 ± 10,9	90,6 ± 3,5	-23,4
Kontrol Patologis	Glibenclamide 5 mg/kgBB	253,4 ± 106,7	147,8 ± 46,6	-105,6
Kontrol Negatif	Placebo 200 mg/kgBB	236,4 ± 94,2	338,8 ± 128,7	152,4
Perlakuan 1	Ekstrak jintan hitam 200 mg/kgBB	182,6 ± 24,7	95,4 ± 21,7	-87,2
Perlakuan 2	Ekstrak jintan hitam 400 mg/kgBB	275,86 ± 117,5	116,0 ± 28,6	-159,86
Perlakuan 3	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 200 mg/kgBB	371,2 ± 121,4	175,0 ± 84,8	-196,2
Perlakuan 4	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 400 mg/kgBB	215 ± 86,1	132,8 ± 27,9	-82,2



Gambar 7. Grafik Kadar Gula Darah Puasa

Uji normalitas pada Pre-Intervensi dan Post-Intervensi dengan menggunakan uji *Shapiro-wilk* didapatkan hasil $p \leq 0,05$ yang berarti data tidak terdistribusi secara normal. Lalu dilanjutkan uji alternatif *Paired-T Test* yaitu Uji

Wilcoxon pada masing masing kelompok uji dan didapatkan hasil sesuai Tabel 4 berikut. Berdasarkan tabel tersebut, terdapat perbedaan yang signifikan pada seluruh kadar gula darah puasa ($p < 0,05$). pada kelompok kontrol fisiologis, kelompok kontrol patologis, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3, dan kelompok perlakuan 4 didapatkan hasil kadar gula darah puasa lebih rendah setelah intervensi dibanding sebelum intervensi. Selanjutnya pada kelompok kontrol negatif diperoleh hasil post intervensi lebih rendah dibanding pre intervensi.

Tabel 4. Uji *Wilcoxon* Kadar Gula Darah Puasa (GDP)

Kelompok	Intervensi	Z	Asymp. Sig (2-tailed)
Kontrol Fisiologis	Tidak diberikan intervensi	-2,023 ^a	0,043*
Kontrol Patologis	Glibenclamide 5 mg/kgBB	-2,023 ^a	0,043*
Kontrol Negatif	Placebo 200 mg/kgBB	-2,023 ^b	0,043*
Perlakuan 1	Ekstrak jintan hitam 200 mg/kgBB	-2,023 ^a	0,043*
Perlakuan 2	Ekstrak jintan hitam 400 mg/kgBB	-2,023 ^a	0,043*
Perlakuan 3	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 200 mg/kgBB	-2,023 ^a	0,043*
Perlakuan 4	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 400 mg/kgBB	-2,023 ^a	0,043*

* Nilai $p < 0.05$

- a. Post-Intervensi < Pre-Intervensi
- b. Post-Intervensi > Pre-Intervensi
- c. Post-Intervensi = Pre-Intervensi

4.1.3. Hasil Pengukuran Kadar SGOT

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS tidak mempengaruhi kadar SGOT tikus setelah 30 hari perlakuan. Pengukuran kadar SGOT dilakukan setelah intervensi ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS pada tanggal 06 April 2021.

Uji normalitas pada variabel SGOT dilakukan menggunakan rumus *Shapiro-wilk* dan didapatkan hasil yang tidak normal ($p < 0,05$) pada kelompok Perlakuan 3 sehingga data tidak terdistribusi secara normal.

Tabel 5. Uji Normalitas Kadar SGOT

Kelompok	Intervensi	Nilai P
Kontrol Fisiologis	Tidak diberikan intervensi	0,656
Kontrol Patologis	Glibenclamide 5 mg/kgBB	0,616
Kontrol Negatif	Placebo 200 mg/kgBB	0,037
Perlakuan 1	Ekstrak jintan hitam 200 mg/kgBB	0,726

Tabel 5. Lanjutan

Kelompok	Intervensi	Nilai P
Perlakuan 2	Ekstrak jintan hitam 400 mg/kgBB	0,682
Perlakuan 3	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 200 mg/kgBB	0,026*
Perlakuan 4	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 400 mg/kgBB	0,155

*Nilai P < 0,05

Syarat untuk dilakukannya uji ANOVA salah satunya adalah data yang terdistribusi secara normal. Oleh karena itu, dilakukan alternatif dari uji ANOVA yaitu uji Kruskal-Wallis. Berdasarkan tabel 6 disimpulkan tidak terdapat perbedaan berarti antar kelompok

Tabel 6. Uji Kruskal-Wallis Kadar SGOT

Variabel	P Value
SGOT	0,165*

*Nilai p>0,05

Uji rerata dari SGOT dilakukan untuk melihat apakah terdapat perbedaan antar kelompok meskipun tidak signifikan.

Tabel 7. Rerata Kadar SGOT

Kelompok	Intervensi	Rerata ± SD
Kontrol Fisiologis	Tidak diberikan intervensi	146,9 ± 14,1
Kontrol Patologis	Glibenclamide 5 mg/kgBB	99,4 ± 23,4
Kontrol Negatif	Placebo 200 mg/kgBB	107,5 ± 32,9
Perlakuan 1	Ekstrak jintan hitam 200 mg/kgBB	86,7 ± 43,6
Perlakuan 2	Ekstrak jintan hitam 400 mg/kgBB	117,5 ± 38,5
Perlakuan 3	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 200 mg/kgBB	116,3 ± 64,5
Perlakuan 4	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 400 mg/kgBB	89,9 ± 29,8

4.1.4. Hasil Pengukuran Kadar SGPT

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS tidak mempengaruhi kadar SGPT tikus setelah 30 hari perlakuan. Pengukuran kadar SGPT dilakukan setelah intervensi ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS pada tanggal 06 April 2021.

Uji normalitas pada variabel SGPT dilakukan menggunakan rumus Shapiro-wilk dan didapatkan hasil p > 0,05 dan menunjukkan data terdistribusi secara normal (tabel 8). Selanjutnya dilakukan uji ANOVA dan diperoleh hasil yang

tidak signifikan yang berarti tidak terdapat perbedaan yang berarti diantara kelompok penelitian (tabel 9).

Tabel 8. Uji Normalitas Kadar SGPT

Kelompok	Intervensi	Nilai P
Kontrol Fisiologis	Tidak diberikan intervensi	0,918
Kontrol Patologis	Glibenclamide 5 mg/kgBB	0,950
Kontrol Negatif	Placebo 200 mg/kgBB	0,249
Perlakuan 1	Ekstrak jintan hitam 200 mg/kgBB	0,935
Perlakuan 2	Ekstrak jintan hitam 400 mg/kgBB	0,585
Perlakuan 3	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 200 mg/kgBB	0,063
Perlakuan 4	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 400 mg/kgBB	0,489

Tabel 9. Uji ANOVA Kadar SGPT

Kelompok	Sum of Squares	Mean Square	Nilai P
Between Groups	5511,719	918,620	0,155
Within Groups	15003,924	535,854	

Uji rerata dari SGPT dilakukan untuk melihat apakah terdapat perbedaan antar kelompok meskipun tidak signifikan. Pada hasil rerata ditemukan kelompok perlakuan 4 memiliki kadar SGPT paling rendah.

Tabel 10. Uji Rerata Kadar SGPT

Kelompok	Intervensi	Rerata \pm SD
Kontrol Fisiologis	Tidak diberikan intervensi	85,580 \pm 8,3
Kontrol Patologis	Glibenclamide 5 mg/kgBB	58,820 \pm 9,5
Kontrol Negatif	Placebo 200 mg/kgBB	77,400 \pm 37,3
Perlakuan 1	Ekstrak jintan hitam 200 mg/kgBB	57,140 \pm 19,2
Perlakuan 2	Ekstrak jintan hitam 400 mg/kgBB	62,980 \pm 21,3
Perlakuan 3	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 200 mg/kgBB	78,080 \pm 30,9
Perlakuan 4	Ekstrak jintan hitam dalam SNEDDS 400 mg/kgBB	48,400 \pm 20,7

4. 2. Pembahasan

Pada penelitian kali ini, pemberian ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS dalam dosis 200 ml/kgbb atau 400 mg/kgbb selama 4 minggu tidak memiliki perbedaan yang bermakna dalam rata-rata kadar SGOT-SGPT. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Akrom *et al.* (2015) dengan pemberian ekstrak jintan hitam dalam dosis 6,8 mg/kg dan 68 mg/kg selama 7 hari pada tikus yang diinduksi diabetes menggunakan aloksan tidak mengalami

perubahan yang signifikan pada kadar SGOT serta SGPT pada kelompok hewan uji (Akrom *et al.*, 2015). Serta penelitian yang dilakukan oleh Dollah *et al.* (2013) menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian ini dimana tidak ditemukan perbedaan secara signifikan pada kadar SGOT dan SGPT pada dosis 0,1 g/kgbb yang diberikan selama 4 minggu (Dollah *et al.*, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Usta dan Dede. (2017) menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini, yaitu terdapat perbedaan secara signifikan terhadap kadar SGOT-SGPT pada pemberian ekstrak jintan hitam dibandingkan kelompok kontrol dalam dosis 30 mg/kg/hari selama 21 hari pada tikus yang diinduksi diabetes menggunakan *streptozotocin* (STZ) (Usta & Dede, 2017). Hasil signifikan terhadap penurunan SGOT-SGPT juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Rao *et al.* (2020) dimana terjadi penurunan kadar SGOT sebesar 6,4 U selama 12 minggu (Rao *et al.*, 2020).

Pada penelitian yang dilaksanakan oleh Kalam *et al.* (2017) dengan pemberian ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini. Pada penelitian tersebut dapat menurunkan kadar SGOT-SGPT secara signifikan terhadap tikus yang diinduksi CCL₄ sebagai hepatotoksin (Kalam *et al.*, 2017)

SGOT adalah enzim yang terdapat pada hepar dan organ lain (Amir *et al.*, 2015). Saat hepar mengalami kerusakan, SGOT akan dilepaskan di dalam darah dan dapat menjadi indikator kerusakan hepar (Amir *et al.*, 2015). Menurut studi yang dilakukan oleh Mitruka (1981), nilai SGOT normal pada tikus adalah $141 \pm 67,4$ IU/L (Amir *et al.*, 2015). Berdasarkan nilai normal tersebut, kadar SGOT tikus pada penelitian ini masih dalam batas normal. Kadar SGOT tertinggi terdapat pada kelompok kontrol fisiologis yang tidak dilakukan intervensi apapun yaitu $146,9 \pm 14,1$. Kadar SGOT paling rendah terdapat pada kelompok perlakuan 1 dengan intervensi ekstrak jintan hitam 200 mg/kgBB yaitu $86,7 \pm 43,6$.

SGPT adalah enzim yang banyak terdapat di dalam hepar dan menjadi indikator kerusakan hepar yang lebih akurat karena SGPT dibentuk di hepar (Amir *et al.*, 2015). Hepar dikatakan rusak apabila nilai SGPT melebihi batas normal (Amir *et al.*, 2015). Menurut studi yang dilakukan oleh Mitruka (1981) nilai SGPT normal pada tikus adalah $12,6 \pm 4,40$ IU/L (Amir *et al.*, 2015). Berdasarkan nilai normal tersebut, pada penelitian ini terjadi peningkatan kadar SGPT lebih dari 100 persen. Kadar SGPT tertinggi terdapat pada kelompok fisiologis yang tidak

diberikan intervensi apapun yaitu sebesar $85,580 \pm 8,3$. Kadar SGOT paling rendah terdapat pada kelompok perlakuan 4 dengan perlakuan ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS dengan dosis 400 mg/kgBB yaitu $48,400 \pm 20,7$.

Kadar SGOT dan SGPT digunakan sebagai indikator dari kerusakan hepar (Dollah *et al.*, 2013). SGPT lebih umum ditemukan di hepar dibanding SGOT yang bisa ditemukan di hepar, jantung, otot, ginjal dan otak sehingga SGPT lebih spesifik digunakan untuk indikator kerusakan hepar dibanding SGOT (Dollah *et al.*, 2013). Pada penelitian ini, kadar SGOT dan SGPT tertinggi ditemukan pada kelompok fisiologis. Salah satu faktor yang mempengaruhi adalah toksisitas aloksan terhadap hepar dan hemolisis sampel darah (Ariyani *et al.*, 2019; El-Demerdash *et al.*, 2005). Pada penelitian yang dilakukan oleh El-Demerdash *et al.* pada tahun 2005 menunjukkan bahwa peningkatan kadar SGOT dan SGPT disebabkan oleh kebocoran enzim dari sitosol hati ke dalam darah dan berakibat pada penurunan aktivitas enzim hati (El-Demerdash *et al.*, 2005). Hemolisis adalah salah satu penyebab kesalahan analisis akibat keluarnya zat yang terkandung didalam hemolisis sehingga serum atau plasma tampak kemerahan (Ariyani *et al.*, 2019). Eritrosit yang pecah akan melepaskan hemoglobin serta enzim yang terdapat di dalam eritrosit salah satunya SGOT (Ariyani *et al.*, 2019). Semakin banyak eritrosit yang pecah berbanding lurus dengan semakin banyak SGOT yang dihasilkan (Ariyani *et al.*, 2019). Oleh karena itu pelepasan SGOT dari eritrosit dapat mengakibatkan peningkatan palsu kadar SGOT pada analisis yang berakibat hasil analisis tidak akurat (Ariyani *et al.*, 2019). Enzim lain yang dilepaskan ketika eritrosit mengalami lisis adalah SGPT (Kahar, 2017). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kahar (2017), peningkatan kadar enzim SGPT masih dalam batas normal ketika terjadi hemolisis (Kahar, 2017). Hal ini dapat disebabkan karena SGPT merupakan enzim yang dominan di hepar sehingga terjadi sedikit perubahan ketika terjadi lisis di luar organ hepar (Kahar, 2017).

Berdasarkan meta-analisis, pemberian suplementasi ekstrak jintan hitam menunjukkan hasil yang signifikan terhadap kadar SGOT dan SGPT pada pemberian minimal 12 minggu (Azizi *et al.*, 2021). Hal ini dapat menjadi faktor penyebab dari tidak signifikannya hasil penelitian ini karena hanya dilaksanakan selama 4 minggu.

Kelemahan dari penelitian ini yaitu durasi penelitian ini yang singkat (4 minggu). Dan pada penelitian ini tidak dilakukan pengambilan data sebelum intervensi sehingga tidak diketahui perbedaan sebelum dan sesudah intervensi.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa ekstrak *Nigella sativa* dalam sediaan SNEDDS tidak berpengaruh terhadap terhadap kadar SGOT-SGPT *rattus norvegicus* pasca induksi DM dengan aloksan dibandingkan dengan ekstrak tanpa SNEDDS

5.2. Saran

Untuk menyempurnakan penelitian selanjutnya, maka penulis memberikan beberapa saran diantaranya:

1. Durasi penelitian >12 minggu untuk memastikan ekstrak jintan hitam dalam sediaan SNEDDS sudah menunjukkan efek
2. Analisis biokimia darah tikus dilakukan segera setelah sampel darah diambil untuk mencegah hemolisis

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrazek, H. M. A., Kilany, O. E., Muhammad, M. A. A., Tag, H. M., & Abdelazim, A. M. (2018). Black Seed Thymoquinone Improved Insulin Secretion, Hepatic Glycogen Storage, and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Wistar Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.
- Abo Enin, H. A. (2015). Self-Nanoemulsifying Drug-Delivery System for Improved Oral Bioavailability of Rosuvastatin Using Natural Oil Antihyperlipidemic. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(7), 1047–1056.
- Ahmad, F., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Saad, H. H., Wahab, S., Khan, M. I., Ali, M., Mohan, S., Hakeem, K. R., & Athar, T. (2020). An Updated Knowledge of Black Seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of Phytochemical Constituents and Pharmacological Properties. *Journal of Herbal Medicine*.
- Akrom, A., Darmawan, E., & Yuhelvia, L. (2015). Black Cumin Seed Oil as Hepatoprotector in Decreasing SGPT and SGOT Activity and Increasing p53 Gene Expression in Sprague Dawley Rats Induced by Alloxan. *International Journal of Public Health Science (IJPHS)*, 4(3), 159.
- Alenazy, L. A., Javed, M., Elsiey, H., Raddaoui, E., & Al-Hamoudi, W. K. (2020). Glycogenic Hepatopathy: A Rare Hepatic Complication of Poorly Controlled Type 1 DM. *Case Reports in Medicine*, 2020, 1–5.
- Allampati, S., & Mullen, K. D. (2018). Hepatic Encephalopathy. In *Handbook of Liver Disease* (Fourth Edi). Elsevier Inc.
- Alwadei, M., Kazi, M., & Alanazi, F. K. (2019). Novel Oral Dosage Regimen Based on Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems for Codelivery of Phytochemicals – Curcumin and Thymoquinone. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(6), 866–876.
- Amir, N., Suprayitno, E., Hardoko, & Nursyam, H. (2015). The Effect of Cypermethrin on Jambal Roti To AST and ALT Levels The Wistar Rat (*Rattus Norvegicus*). *International Journal of PharmTech Research*, 8(2), 235–240.
- Ampuero, J., Ranchal, I., Del Mar Díaz-Herrero, M., Del Campo, J. A., Bautista, J. D., & Romero-Gómez, M. (2013). Role of Diabetes Mellitus on Hepatic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 28(2), 277–279.
- Ariyani, L., Siagian, L. R. D., & Yusran, D. I. (2019). Pengaruh Indeks Hemolisis Terhadap Peningkatan Kadar Serum Glutamate Oxaloacetat Transaminase (SGOT). *Jurnal Kesehatan*, 5(1), 42–50.
- Atmaca, M., Ucler, R., Kartal, M., Seven, I., Alay, M., Bayram, I., & Olmez, S. (2015). Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Case Reports in Hepatology*, 2015, 1–4.
- Azizi, N., Amini, M. R., Djafarian, K., & Shab-Bidar, S. (2021). The Effects of *Nigella Sativa* Supplementation on Liver Enzymes Levels: a Systematic Review and

- Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Phytotherapy Research*, 10(1), 72–82.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Riset Kesehatan Dasar Nasional. *Kementerian Kesehatan RI*, 126.
- Barros, B. S. V., Santos, D. C., Pizarro, M. H., de Melo, L. G. N., & Gomes, M. B. (2017). Type 1 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: When Should We Be Concerned? A Nationwide Study in Brazil. *Nutrients*, 9(8).
- Charan, J., & Kantharia, N. (2013). How to Calculate Sample Size in Animal Studies? *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(4), 303–306.
- Darmawan, E., Akrom, & Fajar, D. R. (2018). Nigella Sativa (Black Seeds) Oil Adjuvant Therapy Decrease on SGOT Activity in Patients at Risk of Metabolic Syndrome Receiving Standard Therapy. *Advanced Science Letters*, 23(12), 12478–12481.
- Dollah, M. A., Parhizkar, S., Latiff, L. A., & Hassan, M. H. Bin. (2013). Toxicity Effect of Nigella Sativa on The Liver Function of Rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(1), 97–102.
- El-Demerdash, F. M., Yousef, M. I., & El-Naga, N. I. A. (2005). Biochemical Study on The Hypoglycemic Effects of Onion and Garlic in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 43(1), 57–63.
- El-Sayed, M. H., Thabet, R. A., Hamza, M. T., Hussein, M. S., & El Saeed, M. M. (2020). Liver Disease in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Link Between Glycemic Control and Hepatopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 170, 108458.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016). *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (12th Editi). Elsevier Singapore Pte Ltd.
- IDF. (2019). *IDF DIABETES ATLAS* (Ninth edit). International Diabetes Federation.
- Imtiaz, K. E., Healy, C., Sharif, S., Drake, I., Awan, F., Riley, J., & Karlson, F. (2013). Glycogenic Hepatopathy in Type 1 Diabetes: An Underrecognized Condition. *Diabetes Care*, 36(1).
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20th Editi). McGraw-Hill Education.
- Jiang, S., Young, J. L., Wang, K., Qian, Y., & Cai, L. (2020). Diabetic-Induced Alterations in Hepatic Glucose and Lipid Metabolism: The Role of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22(2), 603–611.
- Kahar, H. (2017). Pengaruh Hemolisis Terhadap Kadar Serum Glutamate Pyruvate

- Transaminase (SGPT) sebagai salah satu Parameter Fungsi Hati. *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 1(1), 38.
- Kalam, M. A., Raish, M., Ahmed, A., Alkharfy, K. M., Mohsin, K., Alshamsan, A., Al-Jenoobi, F. I., Al-Mohizea, A. M., & Shakeel, F. (2017). Oral Bioavailability Enhancement and Hepatoprotective Effects of Thymoquinone by Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Materials Science and Engineering C*, 76, 319–329.
- Khan, A. (2018). Antioxidant and Anti-Inflammatory Action of Thymoquinone. *Molecular and Therapeutic Actions of Thymoquinone: Actions of Thymoquinone*, 41–56.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). *Robbins Basic Pathology Tenth Edition* (10th Editi). Elsevier Inc.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2021). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (Tenth Edit). Elsevier Inc.
- Kurniawati, I., Nurmasitoh, T., & Yahya, T. N. (2015). Effect of Giving Ethanol Multistep Doses to Level of SGPT and SGOT in Wistar Rats (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 7(1), 30–35.
- Laskar, A. A. (2018). Hepatoprotective Action of Thymoquinone. In *Molecular and Therapeutic actions of Thymoquinone: Actions of Thymoquinone* (pp. 65–74). Springer Nature Singapore Pte. Ltd.
- Messeri, S., Messerini, L., Vizzutti, F., Laffi, G., & Marra, F. (2012). Glycogenic Hepatopathy Associated with Type 1 Diabetes Mellitus as A Cause of Recurrent Liver Damage. *Annals of Hepatology*, 11(4), 554–558.
- Mohamed, A. S., Soliman, A. M., & Marie, M. A. S. (2016). *The Physiological Response of Cells in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus*. 12(4), 438–445.
- Mohamed, J., Nazratun Nafizah, A. H., Zariyantey, A. H., & Budin, S. B. (2016). Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The Role of Oxidative Stress and Inflammation. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 16(2), e132–e141.
- Muñoz, R., Durán-Cantolla, J., Martínez-Vila, E., Gállego, J., Rubio, R., Aizpuru, F., De La Torre, G., & Barbé, F. (2012). Central Sleep Apnea is Associated With increased Risk of Ischemic Stroke in The Elderly. *Acta Neurologica Scandinavica*, 126(3), 183–188.
- Nasr, A., Gardouh, A., & Ghorab, M. (2016). Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics*, 8(3).
- Nugroho, B. H., & Sari, N. P. (2018). Formulation of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Karamunting Leaf Extract (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 1–8.

- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On Type 1 Diabetes Mellitus Pathogenesis. *Endocrine Connections*, 7(1), R38–R46.
- Preethi, P. J. (2013). Herbal Medicine for Diabetes Mellitus: A Review. *International Journal of Phytopharmacy*, 3(1), 01–22.
- Pusat Informasi Obat Nasional. (2015). *Insulin*. Badan POM RI. <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-6-sistem-endokrin/61-diabetes/611-insulin>
- Rao, A. S., Hegde, S., Pacioretty, L. M., Debenedetto, J., & Babish, J. G. (2020). Nigella sativa and Trigonella foenum-graecum Supplemented Chapatis Safely Improve HbA1c, Body Weight, Waist Circumference, Blood Lipids, and Fatty Liver in Overweight and Diabetic Subjects: A Twelve-Week Safety and Efficacy Study. *Journal of Medicinal Food*, 23(9), 905–919.
- Smith, B. W., & Adams, L. A. (2011). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(8), 456–465.
- Soelistijo, S. A., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., Kusnadi, Y., Budiman, & Ikhsan, R. (2019). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Miabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, 1–117.
- Strayer, D. S., & Rubin, E. (2015). *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundation of Medicine* (Seventh Ed). Wolters Kluwer Health.
- Tavakkoli, A., Mahdian, V., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Review on Clinical Trials of Black Seed (Nigella Sativa) and Its Active Constituent, Thymoquinone. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(3), 179–193.
- Usta, A., & Dede, S. (2017). The Effect of Thymoquinone on Nuclear Factor Kappa B Levels and Oxidative DNA Damage on Experimental Diabetic Rats. *Pharmacognosy Magazine*, 13 (Suppl(62), 179–188.
- Verma, S., Gupta, M., Popli, H., & Aggarwal, G. (2018). Diabetes Mellitus Treatment Using Herbal Drugs. *International Journal of Phytomedicine*, 10(1), 01.
- Weinstock, R. S. (2020). *Management of Blood Glucose in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus#H17221493>
- WHO. (2020). *Diabetes*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Xie, X., Yan, D., Li, H., Zhu, Q., Li, J., Fang, Y., Cheung, C. W., Irwin, M. G., Xia, Z., & Lian, Q. (2018). Enhancement of Adiponectin Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Inhibition of FoxO1 in Type I Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–9.

Younus, H. (2018). Antidiabetic Action of Thymoquinone. In *Molecular and Therapeutic actions of Thymoquinone: Actions of Thymoquinone* (pp. 1–85). Springer Nature Singapore Pte. Ltd.

Zhao, T. (2015). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs. *University of Trento*.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Lolos Kaji Etik



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekiman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uui.ac.id

Nomor : 29/Ka.Kom.Et/70/KE/V/2021

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Efek Ekstrak Jintan Hitam dalam Sediaan Self Nanoemulsifying Delivery Drugs System (SNEDDS) terhadap Tikus yang diinduksi Diabetes Mellitus dengan Aloksan; Gambaran Histopatologis Pankreas, Hepar, Miokardium, Ginjal, Sel Piramidal Hipokampus, Aorta"

Peneliti Utama : dr. Syaefudin Ali Akhmad, M.Biokim
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 31 Mei 2021
Ketua
Chairman
dr. Rahma Puantari, M.Sc, Sp.PK

***Ethical Approval** berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

****Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tangan jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

Lampiran 2. Permohonan Ijin Penelitian



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekiman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uii.ac.id

Nomor : 137 /Dek/70/UPPM/II/2021
Lamp : 1 bendel Proposal
Hal : **Permohonan Ijin Penelitian**

03 Februari 2021

Kepada Yth.
Kepala Laboratorium
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia
Yogyakarta

Assalamu 'alaikum Wr. Wb.

Sehubungan dengan Hibah Inovasi Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, maka dengan ini kami bermaksud mengajukan **permohonan ijin melakukan penelitian di laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia**, penelitian Mahasiswa kami tersebut berjudul :

Judul Kegiatan : Pengaruh Ekstrak Jintan Hitam dalam Sediaan Nano Emulsi Spontan terhadap Histopatologi Testis Rattus norvegicus Pasca Induksi Diabetes Melitus dengan Aloksan
Nama Ketua : Syafira Laila Nurulita (18711008)
Anggota : 1. Favian Handy Tsany (18711040)
2. Rulianty Febriani (18711046)
3. Talenta Nugroho Suryanto Mahardhika (18711066)
4. Dinda Nawang Sari (18711076)
5. Muhammad Muzaffar Faza (18711112)
6. Muhammad Zenryu Asmara (18711135)
7. Aulia Hamada Johar (18711137)
8. Prabaswara Ulung Linuwih (18711147)
9. Khurotul Akyunin (18711160)
10. Nida Fauziyah (19711072)
Dosen Pembimbing : Dr.dr Isnatin Miladiyah,M.Kes
Cp : 08882624578 (Syafira)

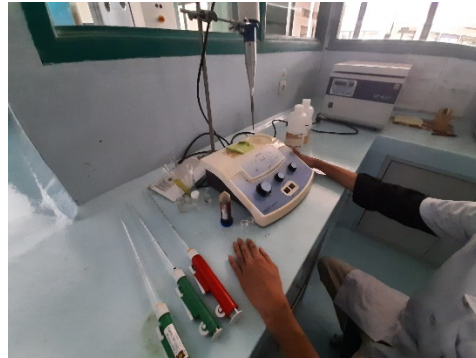
Demikian permohonan ini kami sampaikan, atas bantuan dan kerjasama Bapak/ Ibu kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.



Dr. Laila Rosita, M.Kes., Sp.PK (K)

Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian



Lampiran 4. Hasil Uji Laboratorium

SGPT-OT P.1.2.NO.1 5626001	ALT(GPT) /SGPT	SGPT-OT SGOT P1.2-1 5626006	AST(GOT) /SGOT	LPPT-UGM 21/04/2021	11:31	SGPT-GOT K POS P1.1' SGPT 525001 71.4 U/L	SGOT 525601 79.9 U/L
59.7 U/L MEASURED 04/05/2021 12:06		147.5 U/L MEASURED 04/05/2021 12:13				K POS P2.2 525002 1.7 U/L	525602 76.4 U/L
SGPT-OT P2.2-A 5626002		SGPT-OT P2.2-2 5626007				K POS P2.2 525002 47.3 U/L	525603 97.2 U/L
66.3 U/L MEASURED 04/05/2021 12:07		110.3 U/L MEASURED 04/05/2021 12:14				K- 2.2 525003 41.5 U/L	525604 91.4 U/L
SGPT-OT P2.2-B 5626003		SGPT-OT P2.2-2 B 5626008				K- 2.3 525004 123.2 U/L	525605 97.7 U/L
63.5 U/L MEASURED 04/05/2021 12:08		109.6 U/L MEASURED 04/05/2021 12:16				P1.2.2 525005 31.1 U/L	525606 76.8 U/L
SGPT-OT K POS P2-3A 5626004		SGPT-OT K POS P2.2.3A 5626009				P1.2.3 525006 84.1 U/L	525607 112.7 U/L
58.6 U/L MEASURED 04/05/2021 12:09		136.8 U/L MEASURED 04/05/2021 12:17				P2.1.3 525007 35.4 U/L	525608 74.3 U/L
SGPT-OT K POS P2.4-B 5626005		SGPT-OT K POS P2.2-B 5626010				P2.2.1 525008 94.9 U/L	525609 104.0 U/L
56.7 U/L MEASURED 04/05/2021 12:10		141.3 U/L MEASURED 04/05/2021 12:18				525009 65.8 U/L	525610 80.4 U/L
						P3.1.1 525009 65.8 U/L	525611 109.6 U/L
						P3.1.3 525010 52.2 U/L	525612 97.7 U/L
						P3.1.3 525011 74.7 U/L	525613 65.6 U/L
						P3.2.1 525012 64.9 U/L	525613 229.1 U/L
						P3.2.3 525013 131.4 U/L	525614 70.1 U/L
						P4.2.3 525014 26.9 U/L	

NOMOR SPK 21040100525
 JUMLAH SAMPEL 14
 TANGGAL PENGUJIAN 20-Apr-21

No Urut	Kode sampel	ALT (GPT) / SGPT	AST (GOT) / SGOT
1	525-001 K(+)1 No.1	71.4 U/L	79.9 U/L
2	525-002 K(+)1 No.2	47.3 U/L	76.4 U/L
3	525-003 K(-)2 No.2	41.5 U/L	97.2 U/L
4	525-004 K(-)2 No.3	123.2 U/L	91.4 U/L
5	525-005 P (1)2 No 2	31.1 U/L	97.7 U/L
6	525-006 P (1)2 No 3	84.1 U/L	76.8 U/L
7	525-007 P(2)1 No 3	35.4 U/L	112.7 U/L
8	525-008 P(2)2 No 1	94.9 U/L	74.3 U/L
9	525-009 P(3)1 No 1	65.8 U/L	104.0 U/L
10	525-010 P(3)1 No 3	52.2 U/L	80.4 U/L
11	525-011 P(3) 1 No 3	74.7 U/L	97.7 U/L
12	525-012 P(3)2 No 1	64.9 U/L	65.6 U/L
13	525-013 P(3)2 No 3	131.4 U/L	229.1 U/L
14	525-014 P(4)2 No 3	26.9 U/L	70.1 U/L

K POS P1-3 *SGPT*
 426001
 88.6 U/I
 K POS P2-1
 426002
 52.2 U/I
 K POS F1-1
 426003
 87.4 U/I
 K POS F1- 1
 426004
 91.6 U/I
 KPO F1-2
 426005
 66.0 U/I
 K POS F 2-1
 426006
 82.4 U/I
 K POS F2-2
 426007
 73.5 U/I
 K POS F3.3
 426008
 88.8 U/I
 K POS F3-3
 426009
 95.8 U/I
 K POSP1-4
 426010
 59.7 U/I
 K-1.1
 426011
 48.3 U/I
 K- 2.1
 426012
 63.0 U/I
 K-1.3
 426013
 60.6 U/I
 K-1.4
 426014
 111.0 U/I
 P2-1.4
 426015
 72.1 U/I
 P2-2.2
 426016
 43.5 U/I

SGOT K POS P1.1
 426001
 134.7 U/I
 K POS F2.1
 426002
 133.8 U/I
 K POS F1.1
 426003
 156.0 U/I
 K POS F1. 1
 426004
 130.5 U/I
 K POS F1.2
 426005
 125.5 U/I
 K POS F2.1
 426006
 132.4 U/I
 K POS F2.2
 426007
 135.9 U/I
 K POS F2.3
 426008
 144.0 U/I
 K POS F3.3
 426009
 166.1 U/I
 K POS P1.4
 426010
 97.2 U/I
 K -1.1
 426011
 101.6 U/I
 K-2.1
 426012
 82.2 U/I
 K- 1.3
 426013
 129.7 U/I
 K- 1.4
 426014
 164.9 U/I
 P2.1.4
 426015
 112.7 U/I
 P2.2.3
 426016
 76.6 U/I

LPPT-UGM
 13/04/2021 14:48
 SGPT-GOT
 SGPT P1.1.3
 465001
 41.5 U/I
 P1.1.4
 465002
 -0.2 U/I
 P1.1.2
 465003
 62.5 U/I
 P2.1.1
 465004
 59.5 U/I
 P2.1.2
 465005
 65.4 U/I
 P3.1.4
 465006
 33.2 U/I
 P3.2.2
 465007
 66.3 U/I ni
 P4.1.4
 465008
 81.8 U/I
 P4.1.2
 465009
 40.1 U/I ni
 P4.1.4
 465010
 49.7 U/I
 P4.2.1
 465011
 37.0 U/I
 P4.2.2
 465012
 46.6 U/I
 P4.2.3
 465013
 59.7 U/I

SGOT P1.1 3
 4656001
 109.4 U/I
 P1.1.4
 4656002
 1.4 U/I
 P1.2.2
 4656003
 96.8 U/I
 P2.1
 4656004
 88.1 U/I
 P2.1.2
 4656005
 165.1 U/I
 P3.1.4
 4656006
 191.9 U/I
 P3.2.2
 4656007
 70.3 U/I
 P4.1.1
 4656008
 136.8 U/I
 P4.1.2
 4656009
 83.4 U/I
 P4.1.4
 4656010
 73.8 U/I
 P4.2.1
 4656011
 66.5 U/I
 P4.2.2
 4656012
 102.4 U/I
 P4.2.3
 4656013
 60.0 U/I
 P1.1.4 10X SGOT
 4656002
 51.3 U/I
 SGPT P1.1.4 10X
 465002
 21.1 U/I

Lampiran 5. Hasil Uji Statistik

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pre_1	.244	5	.200 [*]	.888	5	.349
post_1	.255	5	.200 [*]	.865	5	.247
pre_2	.212	5	.200 [*]	.901	5	.413
post_2	.249	5	.200 [*]	.843	5	.174
pre_3	.344	5	.053	.817	5	.110
post_3	.235	5	.200 [*]	.900	5	.411
pre_4	.182	5	.200 [*]	.966	5	.852
post_4	.293	5	.187	.896	5	.389
pre_5	.227	5	.200 [*]	.861	5	.233
post_5	.328	5	.084	.701	5	.010
pre_6	.397	5	.010	.681	5	.006
post_6	.215	5	.200 [*]	.901	5	.416
pre_7	.327	5	.086	.791	5	.068
post_7	.240	5	.200 [*]	.865	5	.248

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test Statistics^a

	post_1 - pre_1	post_2 - pre_2	post_3 - pre_3	post_4 - pre_4	post_5 - pre_5	post_6 - pre_6	post_7 - pre_7
Z	-2.023 ^b	-2.023 ^b	-2.023 ^c	-2.023 ^b	-2.023 ^b	-2.023 ^b	-2.023 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043	.043	.043	.043	.043	.043	.043

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

Tests of Normality

kp	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
SGOT	Kontrol Fisiologis	.183	5	.200 [*]	.939	5	.656
	Kontrol Patologis	.197	5	.200 [*]	.933	5	.616
	Kontrol Negatif	.371	5	.024	.761	5	.037
	Perlakuan 1	.210	5	.200 [*]	.948	5	.726
	Perlakuan 2	.182	5	.200 [*]	.942	5	.682
	Perlakuan 3	.376	5	.020	.744	5	.026
	Perlakuan 4	.306	5	.143	.836	5	.155

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Kruskal-Wallis Test

Ranks

kp	N	Mean Rank	
SGOT	Kontrol Fisiologis	5	28.80
	Kontrol Patologis	5	15.70
	Kontrol Negatif	5	18.10
	Perlakuan 1	5	13.70
	Perlakuan 2	5	20.80
	Perlakuan 3	5	17.50
	Perlakuan 4	5	11.40
	Total	35	

Report

SGOT

kp	Mean	N	Std. Deviation
Kontrol Fisiologis	146.880	5	14.0633
Kontrol Patologis	99.380	5	23.4600
Kontrol Negatif	107.460	5	32.9202
Perlakuan 1	86.740	5	43.6049
Perlakuan 2	117.540	5	38.4688
Perlakuan 3	116.300	5	64.4707
Perlakuan 4	89.920	5	29.8105
Total	109.174	35	39.7085

Tests of Normality

kp		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	Kontrol Fisiologis	.187	5	.200 [*]	.977	5	.918
	Kontrol Patologis	.158	5	.200 [*]	.983	5	.950
	Kontrol Negatif	.250	5	.200 [*]	.866	5	.249
	Perlakuan 1	.190	5	.200 [*]	.980	5	.935
	Perlakuan 2	.255	5	.200 [*]	.928	5	.585
	Perlakuan 3	.344	5	.054	.787	5	.063
	Perlakuan 4	.275	5	.200 [*]	.913	5	.489

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

ANOVA

SGPT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5511.719	6	918.620	1.714	.155
Within Groups	15003.924	28	535.854		
Total	20515.643	34			

Report

SGPT

kp	Mean	N	Std. Deviation
Kontrol Fisiologis	85.580	5	8.2790
Kontrol Patologis	58.820	5	9.4534
Kontrol Negatif	77.400	5	37.3148
Perlakuan 1	57.140	5	19.1569
Perlakuan 2	62.980	5	21.2619
Perlakuan 3	78.080	5	30.8779
Perlakuan 4	48.400	5	20.6924
Total	66.914	35	24.5642