

ARTIKEL PENELITIAN

**Uji Efektivitas Pemberian Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)
terhadap Kadar Gula Darah Mencit Diabetes Mellitus yang Diberi
Aloksan****Yenita**Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera
Utara, MedanEmail: yenitadjas@yahoo.co.id

Abstrak: Minyak jintan hitam diduga mempunyai efek hipoglikemi karena mengandung *thymoquinone* serta asam lemak tak jenuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian minyak jintan hitam terhadap kadar glukosa darah pada mencit diabetes melitus yang diberi aloksan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test with control group design*. Penelitian ini menggunakan mencit jantan (*Mus musculus* L.) strein DD Webster dewasa sebanyak 25 ekor yang dibagi ke dalam 5 kelompok secara random. Kelompok K-, diberi diet standar selama 18 hari; K+, disuntikkan aloksan 100ml/kgBB; P1, P2, dan P3 disuntikkan alloxan 100ml/kgBB dan minyak jintan hitam pada hari ke 5 dengan dosis 0,0117ml/20grBB/hari; 0,0234ml/20grBB/hari; dan 0,0468ml/20grBB/hari. Kadar gula darah pada hari ke 12 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok K- dengan K+, P1, P2, dan P3. Pada hari ke-11 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan. Sedangkan pada hari ke-18, kadar gula darah pada kelompok K+, P2 dan P3 lebih tinggi dibandingkan dengan kadar gula darah kelompok K- dan P1. Terdapat perbedaan kadar gula darah antar kelompok yang ditunjukkan pada uji *Kruskal Wallis*. Terdapat perbedaan signifikan antarkelompok K- dengan K+ dan P3 yang ditunjukkan dengan test *Mann-Whitney*. Minyak jintan hitam yang diberikan pada mencit diabetes melitus berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah.

Kata kunci: diabetes, glukosa darah, mencit, minyak jintan hitam,

**The Effect of Black Cumin Oil in Male Mice's Blood Glucose with
induced by Aloksan.**

Abstract. Black cumin oil is expected has hypoglychemic effect due to the *thymoquinone* and unsaturated/monosaturated fatty acid. This research objected to find out the effect of giving black cumin oil to the male mice's level of blood glucose given

alloksan. This research was an experimental research with post-test control group design. This research used 25 male mice (Mus musculus L.) strain DD Webster divided randomly into 5 groups. Groups K-, was given a 18 days diet; K+, was given alloxan 100ml/kg weight; P1, P2, and P3 was given alloxan 100ml/weight and 0,0117ml/20gr weight/day; 0,0234 ml/20gr weight/day; and 0,0468 ml/20grBB/day black cumin oil on the 5th day. On the 4th day, the blood glucose level showed a significant difference intergroup K- with K+, P1, P2, and P3. On the 11th day, significant differences couldn't be found among the treated group. While on the 18th day, the blood glucose level of group K+, P2 and P3 was higher than the blood level glucose of group K- and P1. There was a significant difference of blood glucose level intergroups shown at the Kruskal Wallis test. There was a significant differences intergroup of K- with K+ and P3 shown by applying Mann Whitney test. There was a significant differences intergroup of K- with K+ and P3 shown by applying Mann Whitney test. Black cumin oil given to the mice suffer from diabetes mellitus affected the lowering of the blood glucose level.

Key words: *black cumin oil, blood glucose, mice, diabetes*

PENDAHULUAN

Di antara penyakit degeneratif, Diabetes Melitus (DM) adalah salah satu penyakit dengan jumlah penderitanya setiap tahun mengalami peningkatan.¹ Berdasarkan penelitian WHO pada tahun 2000 diperkirakan 2,1% penduduk dunia menderita DM, sekitar 60% terdapat di Asia.² Laporan statistik dari International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa sekarang sudah ada sekitar 230 juta penderita diabetes di dunia. Angka ini terus bertambah hingga 3% atau sekitar 7 juta orang setiap tahunnya. Dengan demikian, jumlah penderita Diabetes melitus diperkirakan akan mencapai 350 juta pada tahun 2025 dan setengah dari angka tersebut berada di Asia, terutama India, Cina, Pakistan, dan

Indonesia.³

Meningkatnya prevalensi penderita DM di beberapa Negara berkembang, akibat peningkatan kemakmuran di Negara bersangkutan, akhir-akhir ini banyak disoroti. Peningkatan pendapatan per kapita dan perubahan gaya hidup terutama di kota-kota besar, menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit degeneratif, salah satunya adalah DM.¹ Di Indonesia diperkirakan 1,2-2,3% jumlah penduduk Indonesia yang berusia 15 tahun ke atas menderita diabetes.² Pada tahun 2000, terdapat sekitar 5,6 juta penduduk Indonesia yang mengidap diabetes, sehingga menempatkan Indonesia pada urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita DM di dunia.⁴

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.⁵ Penyakit ini tidak hanya dapat menyerang pada usia tua, tetapi juga dapat menyerang mereka yang masih muda. Yang lebih menakutkan lagi, penyakit ini bisa mengakibatkan komplikasi pada mata, jantung, ginjal, saraf, atau kemungkinan dilakukannya amputasi.^{3,4} Dengan banyaknya komplikasi yang disebabkan oleh DM, penyakit ini mendapat julukan “pembunuh diam-diam yang jahat” (*the silent killer*).⁶

Penanganan utama DM, khususnya DM tipe 2, terfokus pada masalah yang melatarbelakanginya, yaitu melalui olahraga dan diet. Obat Antidiabetik Oral (ADO) baru boleh ditelan manakala kedua pendekatan ini tidak membuahkan hasil yang diharapkan. Obat antidiabetik oral tidak terlepas dengan efek yang tidak diinginkan. Di samping itu, tidak seluruh DM tipe 2 boleh menelan preparat ini.⁷ Salah satu contohnya adalah sulfonilurea yang memiliki efek samping gangguan saluran cerna dan sakit kepala (di samping memudahkan

terjadinya hipoglikemia pada dosis yang tidak tepat atau diet terlalu ketat). Golongan sulfonilurea tidak dianjurkan pada pasien usia lanjut, gangguan fungsi hati dan ginjal.⁸

Seiring dengan perkembangan zaman, ketika pengobatan konvensional mulai menunjukkan efek samping negatif, pengobatan herbal sedikit demi sedikit mulai dicari dan dijadikan solusi. Meskipun awalnya kurang diperhitungkan, tapi setelah menjalani proses yang cukup lama, herbal mulai dilirik dan kini sedang naik daun. Herbal kini bukan lagi sebagai alternatif tapi sebagai solusi utama.⁹ Walaupun demikian bukan berarti tanaman obat atau obat tradisional tidak memiliki efek samping yang merugikan, bila penggunaannya kurang tepat.¹⁰

Berdasarkan hasil riset *HealthFocus International* sebuah perusahaan riset perilaku konsumen terhadap gizi dan kesehatan, menemukan jintan hitam (*Nigella sativa* L.) sebagai salah satu tanaman obat yang sangat bermanfaat dalam mengatasi beragam penyakit seperti kanker, hipertensi, dan DM.^{11,12} Menurut beberapa peneliti, belum pernah ada tanaman yang memiliki khasiat sedemikian lengkap.

Keberadaan tanaman yang sudah lebih 2000 tahun ini menyiratkan bahwa Allah SWT, memang memberi solusi kepada manusia tentang bagaimana mengobati sebuah penyakit. Sebagaimana hadits Rasulullah saw, “Hendaklah kalian mengonsumsi habbatussauda (jintan hitam). Karena jintan hitam mengandung obat untuk segala jenis penyakit kecuali kematian.” (HR. Bukhari-Muslim).⁹

Hasil penelitian A Al-Hader, peneliti dari Faculty of Medicine Jordan University of Science and Technology, Yordania, menunjukkan adanya jintan hitam terhadap penurunan kadar gula darah puasa kelinci yang diberi asupan aloksan. Dalam penelitian tersebut tidak terjadi peningkatan kadar insulin. Artinya mekanisme penurunan gula darah diduga bukan disebabkan oleh peningkatan jumlah insulin. Turunnya kadar gula darah berkat kemampuan jintan hitam menghambat aktivitas enzim *glukosa-6-phosphatase*. Enzim ini berperan dalam metabolisme produksi glukosa dalam darah.¹¹ Jintan hitam juga mengandung asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) hingga 58,1%.⁹ Pada penelitian sebelumnya menyatakan n-3 PUFA terbukti mempunyai efek perlindungan terhadap gangguan dari

toleransi glukosa dan insensitivitas insulin.¹³

Selain itu, penelitian lainnya menguji minyak *esensial* dari jintan hitam dan memperoleh senyawa *carvacrol*, *t-anethole*, *4-terpineol*, dan *thymoquinone* sebagai antioksidan yang berperan sebagai penangkal radikal bebas hingga antitumor.¹¹ Radikal bebas adalah molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan yang menandai adanya stress oksidatif. Aloksan yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang, menghancurkan pankreas melalui proses stress oksidatif.^{14,15}

Olehkarena itu peneliti mencoba melakukan penelitian uji efektivitas pemberian minyak jintan hitam (*Nigella sativa* L.) secara oral terhadap penurunan kadar gula darah mencit diabetes melitus yang diberi aloksan.

METODE

Rancangan penelitian adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium FMIPA Biologi USU Medan.

Mencit (*Mus musculus* L.) strain DD Webster dewasa, jenis kelamin

jantan yang sehat, umur \pm 3 bulan, belum pernah digunakan untuk percobaan lain dan mempunyai berat badan antara 25 - 35 gram yang diperoleh dari FMIPA Biologi USU Medan. Pemilihan sampel dilakukan dengan tehnik acak sederhana "Sample Random Sampling". Jumlah hewan uji perkelompok ditentukan dengan rumus $(t-1) (n-1) \leq 15$. Jika t adalah perlakuan (dalam penelitian ini ada 5 kelompok perlakuan) dan n adalah jumlah ulangan perkelompok, maka jumlah n yang diharapkan (teoritis) adalah 5 (Federer, 1963).³⁰ Sehingga jumlah hewan coba yang diperlukan dalam penelitian ini adalah sebanyak 25 ekor dan untuk menjaga adanya kematian dalam penelitian hewan yang digunakan ditambahkan 3 ekor setiap kelompok sehingga jumlah total mencit yang dibutuhkan sebanyak 40 ekor.

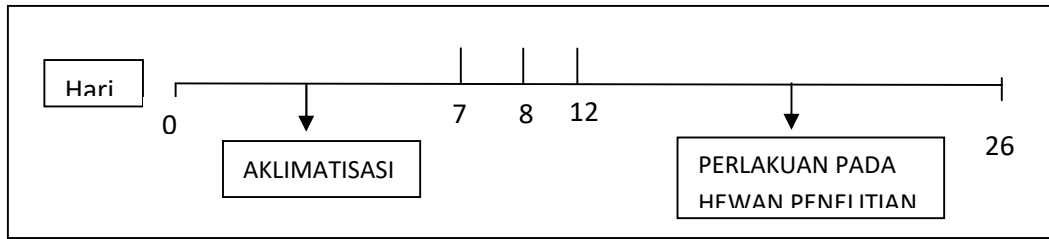
Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang didesain mengikuti Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini terdiri atas 5 kelompok perlakuan, yaitu:

- a) Kelompok I (K-) = terdiri dari 5 ekor mencit jantan dewasa diberi pakan dan minum adlibitum.
- b) Kelompok II (K+) = terdiri dari 5 ekor mencit jantan dewasa

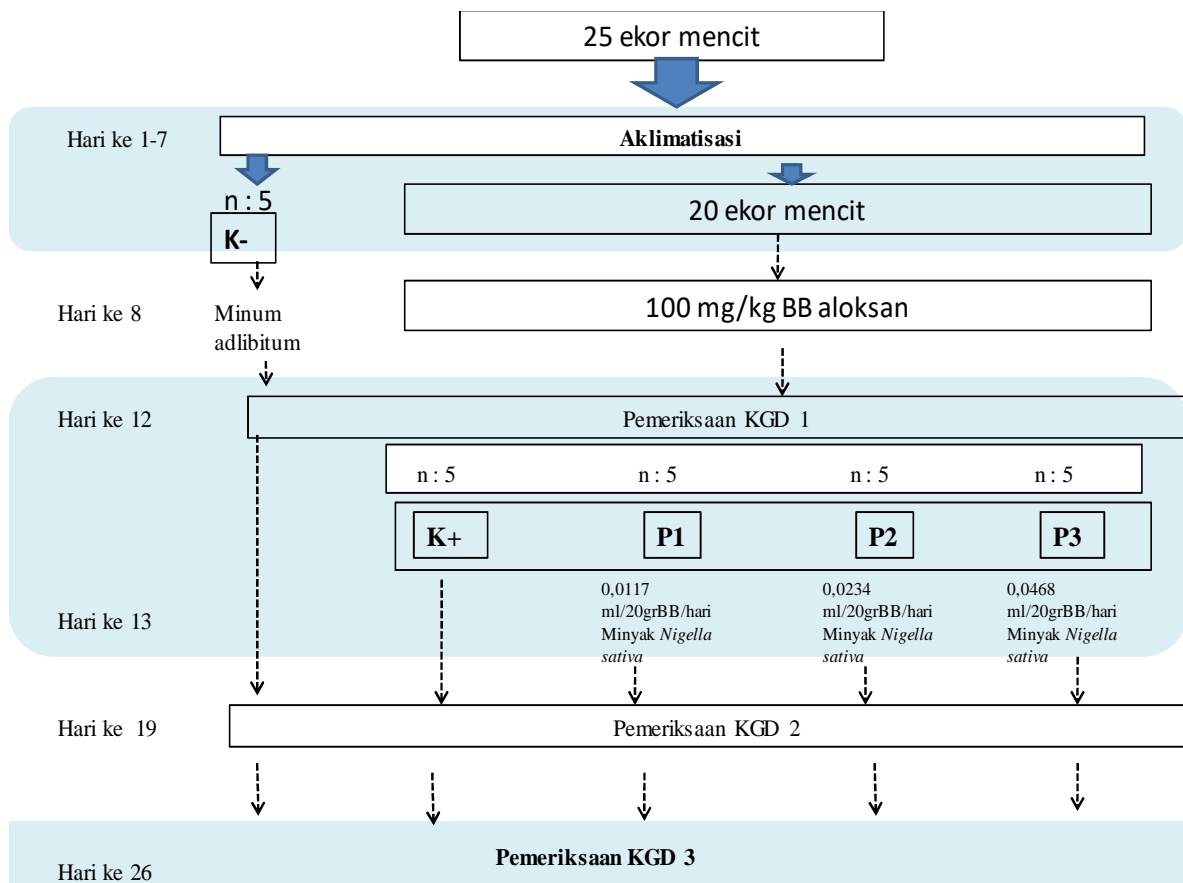
diberi aloksan 100 mg/kg BB secara intravena.

- c) Kelompok III (P1) = terdiri dari 5 ekor mencit jantan dewasa diberi aloksan 100 mg/kg BB secara intravena pada hari ke 8, kemudian pada hari ke 16 diberi minyak nigela sativa 0,0117 ml/20grBB selama 14 hari.
- d) Kelompok IV (P2) = terdiri dari 5 ekor mencit jantan dewasa diberi aloksan 100 mg/kg BB secara intravena pada hari ke 8, kemudian pada hari ke 16 diberi minyak nigela sativa 0,0234 ml/20grBB selama 14 hari.
- e) Kelompok V (P3) = terdiri dari 5 ekor mencit jantan dewasa diberi aloksan 100 mg/kg BB secara intravena pada hari ke 8, kemudian pada hari ke 16 diberi minyak nigela sativa 0,0468 ml/20grBB selama 14 hari.

Sebelum percobaan, mencit jantan ditimbang dan di tempatkan dalam kandang tersendiri di dalam ruangan laboratorium (aklimatisasi). Mencit dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok perlakuan, seperti yang ditunjukkan pada prosedur pelaksanaan uji efektivitas pemberian jintan hitam. (Gambar 1).



Gambar 1. Prosedur pelaksanaan Uji Efektivitas Pemberian Minyak Jintan Hitam



Gambar 2. Alur penelitian

HASIL

Hasil penelitian tunjukkan beberapa grafik histogram dari rata-rata

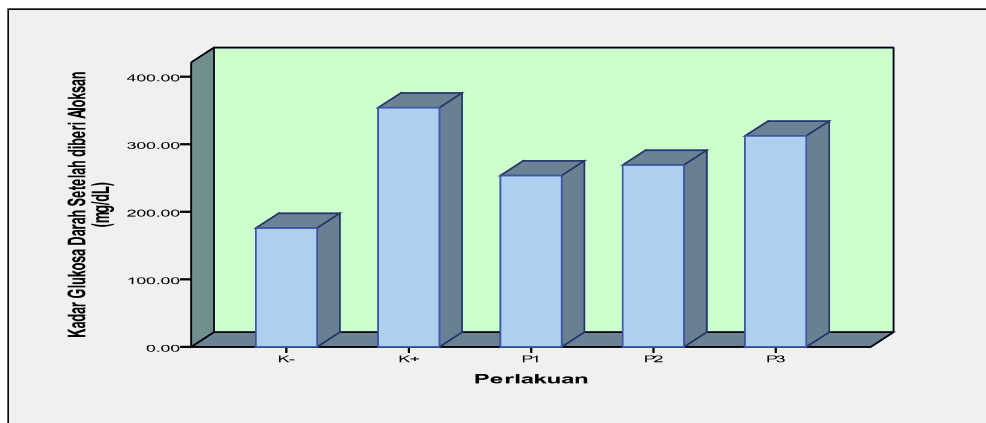
data hasil analisis dari penelitian yang dilakukan selama 29 hari. Urutan tampilan hasil dan pembahasan dari

penelitian ini adalah; (1) Pemeriksaan kadar gula darah setelah di beri aloksan; setelah perlakuan; dan (3) Pemeriksaan kadar gula darah 14 hari setelah perlakuan.

Hasil Pemeriksaan Kadar Gula Darah Setelah diberi Aloksan

Rata-rata hasil analisis data kadar gula darah mencit jantan (*Mus musculus* L.) strain DD Webster yang ditunjukkan pada (Gambar 3). Hasil analisis distribusi data dan homogenitas variansi adalah sebagai berikut; semua data kadar gula darah tidak terdistribusi normal dan variansi datanya tidak homogen ($p < 0,05$). Sehingga harus

(2) Pemeriksaan kadar gula darah 7 hari dilakukan transformasi data. Setelah dilakukan transformasi data, hasil yang diperoleh data kadar gula darah terdistribusi normal dan variansi datanya homogen. Sehingga dapat dilakukan uji anova satu arah taraf 5%. Dari hasil uji *Anova* satu arah taraf 5%, ternyata ditemukan perbedaan kadar gula darah yang nyata antara masing-masing perlakuan penelitian ($p < 0,05$; Lampiran 3.). Oleh karena itu dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk melihat perbedaan masing-masing kelompok perlakuan yang ada.



Gambar 3. Kadar Gula Darah Setelah Penyuntikan Aloksan

Grafik histogram pada perlakuan berbeda yang diikuti oleh huruf kecil yang sama berbeda tidak nyata pada taraf uji 5%. K- = Makan dan minum adlibitum ; K+ = aloksan 100mg/kgBB;

P1 = Perlakuan dengan pemberian minyak Jintan hitam 0,0117 ml/gBB mencit selama 14 hari ; P2 = Perlakuan dengan pemberian minyak jintan hitam 0,0234 ml/gBB mencit selama 14 hari;

P3 = Perlakuan dengan pemberian minyak jintan hitam 0,0468 ml/20grBB mencit selama 14 hari.

Hasil Pemeriksaan Kadar Gula Darah Setelah 7 Hari Pemberian Minyak Jintan Hitam

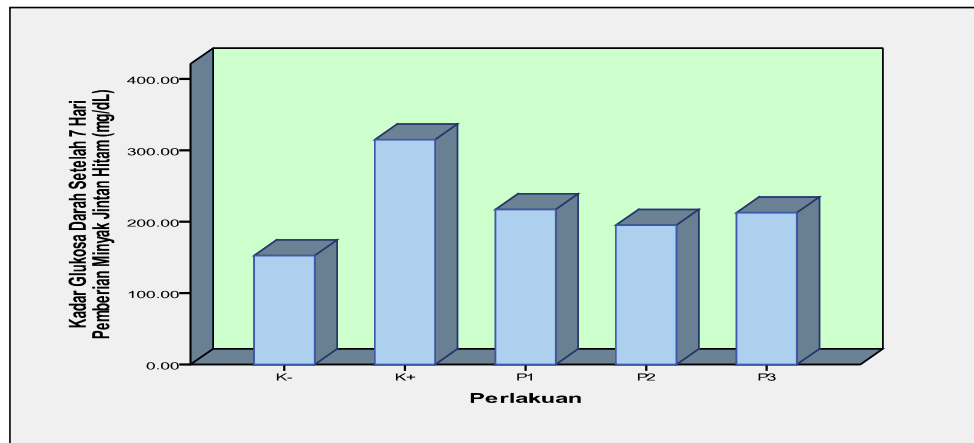
Rata-rata hasil analisis data kadar gula darah mencit jantan (*Mus musculus* L.) strain DD Webster yang ditunjukkan pada (Gambar 4). Pada pengujian normalitas dan homogenitas data, ternyata data terdistribusi normal dan varian data homogen. Maka dari itu, dapat dilanjutkan dengan uji Anova. Setelah dilakukan uji *Anova* satu arah taraf 5%, ternyata tidak ditemukan perbedaan kadar gula darah yang nyata antara masing-masing perlakuan penelitian ($p > 0,05$). Oleh karena itu tidak diperlukan uji lanjut untuk melihat perbedaan masing-masing kelompok perlakuan yang ada.

Kadar Glukosa Darah 14 hari setelah perlakuan

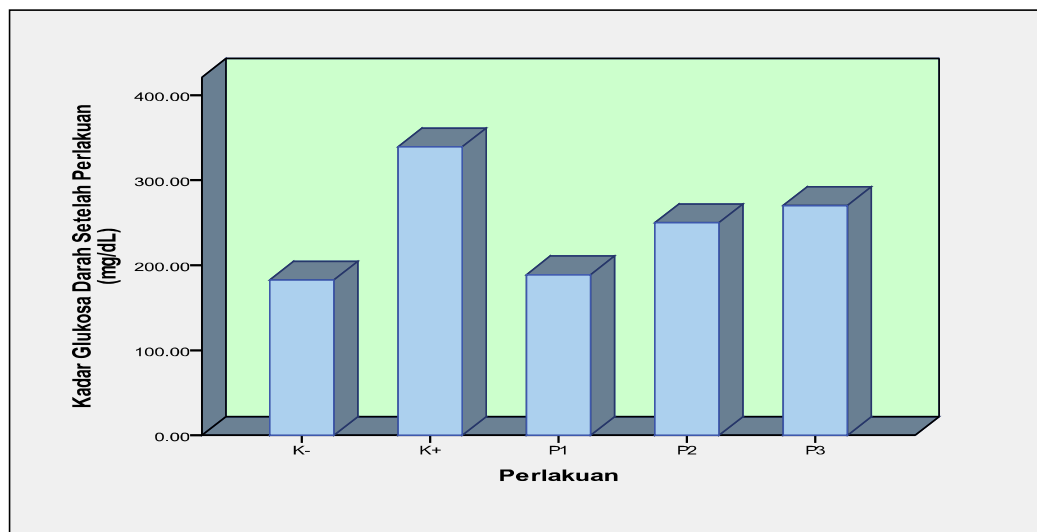
Rata-rata hasil analisis data kadar gula darah mencit jantan (*Mus musculus* L.) strain DD Webster yang ditunjukkan pada (Gambar 5). Hasil analisis distribusi data dan homogenitas

variansi adalah sebagai berikut; data kadar gula darah terdistribusi tidak normal dan variansi datanya tidak homogen. Sehingga harus dilakukan transformasi data. Setelah dilakukan transformasi data, distribusi data tetap tidak normal dan variansi data tidak homogen. Sehingga dilakukan *Kruskal Wallis Test*. Dengan uji *Kruskal Wallis*, diperoleh nilai 0,023 ($p < 0,05$), maka dapat di ambil kesimpulan bahwa paling tidak terdapat perbedaan kadar glukosa darah pada setiap kelompok perlakuan. Maka dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk membandingkan antara 2 kelompok perlakuan.

Grafik histogram pada perlakuan berbeda yang diikuti oleh huruf kecil yang sama berbeda tidak nyata pada taraf uji 5%. K- = Makan dan minum ad libitum ; K+ = alokan 100mg/kgBB; P1 = Perlakuan dengan pemberian minyak Jintan hitam 0,0117 ml/gBB mencit selama 14 hari ; P2 = Perlakuan dengan pemberian minyak jintan hitam 0,0234 ml/gBB mencit selama 14 hari; P3 = Perlakuan dengan pemberian minyak jintan hitam 0,0468 ml/20grBB mencit selama 14 hari.



Gambar 4. Kadar Gula Darah 7 hari setelah pemberian minyak jintan hitam
K- = Makan dan minum adlibitum ; **K+** = aloksan 100mg/kgBB; **P1** = Perlakuan dengan pemberian minyak Jintan hitam 0,0117 ml/gBB mencit selama 14 hari ; **P2** = Perlakuan dengan pemberian minyak jintan hitam 0,0234 ml/gBB mencit selama 14 hari; **P3** = Perlakuan dengan pemberian minyak jintan hitam 0,0468 ml/20grBB mencit selama 14 hari.



Gambar 5. Kadar Gula Darah

DISKUSI

Pada pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Setelah diberi Aloksan berdasarkan Gambar 3 di atas dapat dijelaskan terdapat perbedaan yang nyata antara perlakuan K- dengan K+, P1, P2, P3 yang mempunyai kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dL.

Hasil ini menunjukkan adanya peningkatan kadar gula darah pada kelompok perlakuan K+, P1, P2, dan P3, 4 hari setelah diberikan aloksan 100mg/kgBB. Hal ini dikarenakan aloksan merusak sel dari pulau Langerhans melalui pembentukan oksigen reaktif.^{14,15} Sel dari pulau

Langerhans ini berfungsi memproduksi hormon insulin.¹² Gangguan sekresi insulin akan menyebabkan hiperglikemia.²²

Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Setelah 7 hari Perlakuan berdasarkan gambar 4 menunjukkan tidak adanya perbedaan yang nyata antara semua kelompok perlakuan ($p>0,05$). Hasil ini menandakan belum terlihat secara jelas pengaruh pemberian minyak jintan hitam 0.0117ml/20grBB, 0.0234ml/20grBB, dan 0.0468ml/20grBB terhadap kadar glukosa darah mencit setelah 7 hari perlakuan. Hal ini kemungkinan karena kurangnya waktu pemberian minyak jintan hitam, sehingga penurunan kadar glukosa darah tidak terlihat dengan jelas. Sesuai penelitian sebelumnya, efek pemberian minyak jintan hitam pada tikus yang diabetes dengan pemeriksaan kadar gula darah pada minggu ke-1, ke-2, ke-4 dan ke-6, menunjukkan penurunan kadar gula darah yang signifikan pada minggu ke-2, ke-4, dan ke-6.³⁶ Hal ini juga didasarkan pada penelitian sebelumnya dimana efek jintan hitam dalam memperbaiki jumlah sel pulau Langerhans terjadi setelah 30 hari perlakuan.^{37,38}

Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Setelah 14 hari Perlakuan berdasarkan gambar 5 di atas, dapat dijelaskan terdapat perbedaan yang nyata antara perlakuan K- dengan perlakuan yang K+. Ini menandakan masih ada pengaruh aloksan 100mg/kgBB yang diberikan pada mencit perlakuan. Sebagaimana penelitian sebelumnya bahwa masih terlihat adanya pengaruh aloksan terhadap kadar glukosa darah pada hari ke 14.³³ Pada gambar 5, tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok perlakuan kontrol dan perlakuan yang diberi minyak jintan hitam 0,0117ml/20grBB dan 0,0234ml/20grBB, terdapat juga perbedaan yang nyata antara perlakuan kontrol dan perlakuan mencit diabetes yang diberi minyak jintan hitam 0,0468ml/20grBB ($p<0,05$). Hal ini membuktikan bahwa dosis yang diberikan pada kelompok P1 dan P2 dapat menurunkan kadar gula darah hingga mendekati kadar gula darah normal. Dari Gambar 4.3 pada perlakuan P1 yang diberikan dosis minyak jintan hitam 0,0117ml/20grBB merupakan dosis yang paling optimal dalam menurunkan kadar glukosa darah sehingga penambahan dosis 2 kali dan 4

kali dari dosis awal tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit.

Hal ini mengindikasikan adanya pengaruh minyak zat lain dalam minyak jintan hitam atau komposisi zat-zat dalam minyak jintan hitam yang mempengaruhi efek penurunan kadar glukosa darah pada dosis yang lebih tinggi. Salah satu kemungkinan tersebut ialah pengaruh n-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA) yang terbukti memiliki efek protektif terhadap gangguan toleransi glukosa dan insensitivitas insulin.¹³ Kadar n-6 PUFA didalam minyak jintan hitam yang tinggi dapat menghambat desaturasi n-3 PUFA sehingga dapat mempengaruhi rasio n-6/n-3 PUFA. Hal ini menyebabkan fluiditas membran sel berkurang sehingga penggunaan glukosa oleh sel terhambat.³⁹ Selain itu, kemungkinan penyebab lain adalah karena teroksidasinya asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang membentuk peroksidasi lipid. PUFA lebih rentan terhadap radikal bebas dibandingkan asam lemak jenuh. Jembatan metilen yang dimiliki PUFA merupakan sasaran utama radikal bebas, yang akan membentuk radikal alkil, peroksil, dan alkoksil. Bentuk radikal asam lemak

tersebut adalah diena terkonjugasi, termasuk didalamnya hidroperoksida, aldehid, maupun alkana. Bentuk hidroperoksida agak stabil, tetapi akan menjadi labil jika bertemu ion logam. Salah satu bentuk senyawa aldehid meliputi melondialdehid (MDA) yang secara luas banyak digunakan sebagai indikator stres oksidatif.⁴⁰

KESIMPULAN

Minyak jintan hitam dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit diabetes yang diberi aloksan. Pemberian minyak jintan hitam dengan waktu 14 hari lebih efektif dibandingkan 7 hari, dalam menurunkan kadar gula darah mencit (*Mus musculus L.*) DM yang diberi aloksan. Pemberian minyak jintan hitam 0,0117ml/20grBB/hari (P1) merupakan dosis yang paling efektif dibandingkan dengan minyak jintan hitam 0,0234ml/20grBB (P2) dan 0,0468ml/20grBB (P3) dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus L.*) DM yang diberi aloksan.

Dengan mempertimbangkan hasil penelitian ini, penulis memberi saran agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar zat-zat yang terkandung di dalam minyak jintan

hitam yang berfungsi sebagai antidiabetik. Diharapkan penelitian yang lebih lanjut mengenai dosis dan waktu pemberian yang lebih bervariasi dalam pemberian minyak jintan hitam dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo S. Diabetes melitus di Indonesia. Di dalam : Sudoyo AW, Setiyo Hadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar : Ilmu Penyakit Dalam. Ed. 4. Jil. 3. Jakarta : Interna Publishing; 2007 : 1852-53.
2. Waluyo S. 100 Questions and Answers Diabetes. Jakarta: PT Elex Media Komputindo, 2009.
3. Tandra H. Segala Sesuatu Yang Harus Anda Ketahui Tentang DIABETES. Cetakan Kedua. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama, 2008. 8-20
4. Utaminingsih WR. Mengenal dan Mencegah Penyakit Diabetes, Hipertensi, Jantung dan Stroke Untuk Hidup Lebih Berkualitas. Yogyakarta: Media Ilmu; 2009: 1-10.
5. Gustaviani R. diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. Didalam : Sudoyo AW, Setiyo Hadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar : Ilmu Penyakit Dalam. Ed. 4. Jil 3. Jakarta: Interna Publishing; 2007 : 1857-59.
6. Nabyl RA. Cara Mudah Mencegah dan Mengobati DIABETES MELLITUS. Cetakan Pertama. Yogyakarta : Aulia Publishing, 2009. 12-23
7. Arisman. Obesitas, Diabetes Mellitus dan Dislipidemia. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2010.
8. Sukandar EY, Andrajati R, I. Sigit J, Adnyana IK, Setiadi AP, Kusnandar. ISO FARMAKOTERAPI. Cetakan Pertama. Jakarta : Penerbit PT. ISFI Penerbitan; 2008: 26 -9.
9. Khanza A. Fit 'n Fresh Through Habbatussauda. Cetakan Pertama. Jakarta : Cicero Publishing, 2010. 43-59.
10. Katno, Pramono S. Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman obat dan Obat Tradisional. Balai Penelitian Tanaman Obat Tawangmangu. Fakultas Farmasi, UGM. (online), (<http://obtrando.files.wordpress.com/2010/07/manfaat-dan-keamanan->

- ot.pdf), diambil 06 Mei 2011. 2010.
11. Redaksi Trubus. Trio herbal, My Healthy Life. Jakarta: Trubus Swadaya; 2010.
 12. Gilani AH, Jabeen Q, Khan MAU. A Review of Medicinal Uses and Pharmacological Activities of *Nigella sativa*. Pakistan : Departement of Biological and Biomedical Sciences, The Aga Khan University Medical College. (online)(<http://www.docsdrive.com/pdfs/ansinet/pjbs/2004/441-451.pdf>), diambil 3 april 2011. 2004.
 13. Alsaif MA. Effect of Dietary fats in Glucose Tolerance, Insulin Sensitivity and Membrane Free Fatty Acids in Rats. Pakistan Journal of Nutrition. 3(1) (online) (<http://www.pjbs.org/pjnonline/fin177.pdf>) diambil 22 Januari 2012. 2004.
 14. Nugroho AE. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. Volume 7. Nomor 4. Yogyakarta : Laboratorium Farmakologi da Toksikologi, Bagian farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. (online), (<http://biodiversitas.mipa.uns.ac.id/D/D0704/D070415.pdf>), diambil 03 April 2011. 2006.
 15. Suharmiati. Pengujian Bioaktivitas Anti Diabetes Mellitus Tumbuhan Obat. Cermin Dunia Kedokteran. No.140. (online), (http://www.kalbe.co.id/files/cdk/files/cdk_140_bunga_rampai_penyakit_dalam.pdf), diambil 03 April 2011. 2003.
 16. Murray MK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 25. Jakarta : EGC; 2003 : 619.
 17. Silbernagl S, Lang F. Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi. Cetakan Pertama. Jakarta : Penerbit Buku kedokteran EGC, 2006.
 18. Krisnansari D. Jinten hitam (*Nigella sativa L*) inovasi Tanaman Tradisional Sebagai Immunostimulator. Mandala of Health, 2007; 3: 59-70.
 19. Jintan hitam (*Nigella sativa*). (online), (<http://nata03111990.blogspot.com/2011/05/jintan-hitam-nigella-sativa.html>) diambil 22 Mei 2011.

20. Wikipedia. Jintan hitam. (online), (http://id.wikipedia.org/wiki/Jintan_hitam) diambil 21 Juni 2011.
21. Patel R, Hardeniya SS, Pandey J. Evaluation and Phytochemical Screening of Seed Oil of *Nigella sativa* Linn. India; Dept. of Pharm. Chemistry, College of Pharmacy, IPS, Indore, M.P.
22. Despopoulos A, Silbernagl S. Atlas Berwarna & Teks Fisiologi. Edisi 4 rev. Jakarta : Hipokrates, 2000.
23. Sari MI. Reaksi-Reaksi Biokimia Sebagai Sumber Glukosa Darah. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera utara, (online), (<http://repository.usu.ac.id/bitstream/12356789/1934/1/09E01867.pdf>) diambil 13 Juni 2011. 2007.
24. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC, 2007.
25. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi : Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit. Vol 2, Ed 6. Jakarta : Penerbit Buku kedokteran EGC, 2005: 1259-64.
26. Waspadji S. Diabetes melitus : mekanisme dasar dan pengelolaannya yang rasional. Di dalam : Soegondo S, Soewondo P, Subekti I, editor. Penatalaksanaan Diabetes Terpadu : sebagai panduan penatalaksanaan diabetes melitus bagi dokter maupun edukator. Ed. 2. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 2011.hal. 31-45
27. Gale EAM, Anderson JV. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In : Kumar P, Clark M, eds. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 7th ed. Edinbergh : Elsevier Saunders; 2009 : 1029 – 73.
28. Sherwood L. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem. Terjemahan oleh Brahm U. Pendit, Nella Yesdelita. Ed. 6. 2011. Jakarta : EGC; 2007. hal. 776-83.
29. Wikipedia. Alloxan. (online), (<http://en.wikipedia.org/wiki/Alloxan>) diambil 22 Juni 2011.
30. Federer, W. Experimental design, theory and application. New York, Mac Millan; 1963.
31. Slack JMW. Review article : Developmental Biology of the Pancreas. *Development* 121, 1995; 1569-80.
32. Anonim. Kriteria Terbaru Diagnosis Diabetes 2010. *CDK*, 2010;37(3): 20
33. Waisbren BA. Alloxan Diabetes in Mice.

- (online)(<http://ebm.rsmjournals.com/>, diakses 2 oktober 2011); 2008.
34. Laurance dan Bacharach. Asas Umum Uji Toksikologi, Dalam Petunjuk Praktikum Toksikologi. Editor Imono Agro Donatus. Yogyakarta : Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi UGM, 1964; 32.
 35. Nadzifa I. Pengaruh Air Perasan Bawang Lanang (*Allium sarivum*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histologi Pankreas pada Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Melitus. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang. 2010.
 36. El-Dakhakhny M, Mady N, Lembert N, Ammon HPT. The Hypoglycemic Effect of *Nigella sativa* Oil is Mediated by Extrapancreatic Actions. (online) (<http://ad-teaching.informatik.uni-freiburg.de/zbmed/Thieme/plantamedica/2002/05/10.1055-s-2002-32084.pdf>) diambil 26 Januari 2012. 2002; 68: 465-466.
 37. Kanter M, MeralI, Yener Z, Ozbek H and Demir H. Partial regenerationproliferation of β -cells in islets of Langerhans by *Nigella sativa* L instreptozotocin induced diabetic rates. Tohoko JExp Med,2003; 201: 213-9.
 38. Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM,AIWafai RJ. Effect of *Nigella Sativa* L. and Thymoquinon on Streptozotocin Induced Cellular Damage in Pancreatic Islets of Rats. Asian Journal of Cell Biology, 2011; 6(1): 1-21.
 39. Broadhurst LC. Nutrition and Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus from an Anthropological Perspective. Alternative Medicine Review. Vol 2, No 5. (online) (<http://www.anaturalhealingcenter.com/documents/Thorne/articles/DiabetesMellitis.pdf>) diambil 22 januari 2012. 1997.
 40. Winarsi H. Antioksidan Alami & Radikal Bebas. Yogyakarta: KANISIUS; 2007: 53-55.