

STUDI PUSTAKA: PENGARUH PEMBERIAN *Nigella sativa* TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA* (TNF- α) PADA PENYAKIT DIABETES MELITUS TIPE 2

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh :
Utami Rhaestriyana Sari
1611304028**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ' AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

**STUDI PUSTAKA: PENGARUH PEMBERIAN *Nigella sativa* TERHADAP
KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) PADA PENYAKIT
DIABETES MELITUS TIPE 2**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh:
UTAMI RHAESTRIYANA SARI
1611304028**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

**Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta**

Oleh:

**Pembimbing : FARIDA NOOR IRFANI, S.Si., M.Biomed
14 November 2020 08:51:58**



STUDI PUSTAKA : PENGARUH PEMBERIAN *Nigella sativa* TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA* (TNF- α) PADA PENYAKIT DIABETES MELITUS TIPE-2

Utami Rhaestriyana Sari,²⁾ Farida Noor Irfani,³⁾

INTISARI

Latar Belakang: Diabetes Melitus Tipe-2 (DM Tipe-2) merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan kenaikan kadar gula darah akibat adanya penurunan sekresi insulin. *Tumor Necrosis Alpha* (TNF- α) adalah salah satu parameter imun berperan sebagai penanda inflamasi yang diakibatkan oleh resistensi insulin dalam DM Tipe-2. Penyakit ini dapat diterapi menggunakan bahan herbal berupa *Nigella sativa* yang berperan penting sebagai anti-inflamasi. **Tujuan Penelitian:** Mengetahui pengaruh pemberian *Nigella sativa* sebagai immunomodulator DM Tipe-2. **Metode Penelitian:** Studi literatur pada tiga database, yaitu PubMed, Google Scholar, dan *Science Direct* dengan metode pencarian PICO. Sumber data berupa jurnal eksperimental yang melakukan pengukuran kadar TNF- α pada kasus DM Tipe-2 yang diberi *Nigella sativa* dalam rentang tahun 2011-2020. **Hasil Penelitian:** Diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan bahwa kadar TNF- α pada kelompok DM Tipe-2 lebih tinggi dibandingkan kelompok normal atau tanpa DM Tipe-2 dan kadar TNF- α pada kelompok DM Tipe-2 dengan *Nigella sativa* lebih rendah daripada kelompok DM Tipe-2 tanpa perlakuan. Adanya faktor risiko pada seperti obesitas, hipertensi, umur, dan faktor genetik mempengaruhi efektivitas *Nigella sativa* sebagai anti-inflamasi pada DM tipe-2. Selain itu, variasi penambahan dosis *Nigella sativa* menunjukkan kecenderungan kadar TNF- α semakin rendah pada DM Tipe-2. **Simpulan:** *Nigella sativa* dapat berperan sebagai immunosupresor pada kasus DM Tipe-2 yang ditandai dengan adanya penurunan kadar TNF- α . Waktu pemberian *Nigella sativa* mempengaruhi penurunan kadar TNF- α . **Saran:** Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pemberian *Nigella sativa* pada DM Tipe-2 dengan dosis dan waktu lebih bervariasi terhadap objek penelitian manusia.

Kata Kunci : Diabetes Mellitus tipe 2, *Nigella sativa*, TNF- α
Kepustakaan : 25 buah (2003-2020)

Keterangan :

¹⁾ Judul Skripsi

²⁾ Mahasiswa Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

A LITERATURE REVIEW: THE EFFECT OF NIGELLA SATIVA ON THE LEVEL OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) IN TYPE-2 DIABETES MELLITUS DISEASE

Utami Rhaestriyana Sari,²⁾ Farida Noor Irfani,³⁾

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus Type-2 (DM Type-2) is a metabolic disorder characterized by an increase in blood sugar levels due to a decrease in insulin secretion. Tumor Necrosis Alpha (TNF- α) is one of the immune parameters that acts as a marker of inflammation caused by insulin resistance in Type-2 DM. This disease can be treated using herbal ingredients such as Nigella sativa which plays an important role as an anti-inflammatory. **Objective:** The study aims to determine the effect of Nigella sativa as an immunomodulator for Type 2 diabetes. **Research Method:** The research was a literature review of three databases, namely PubMed, Google Scholar, and Science Direct using the PICO search method. The data source was in the form of experimental journals that measured TNF- α levels in cases of Type 2 DM given Nigella sativa in the range of 2011-2020. **Result:** There were 10 journals which showed that TNF- α levels in the Type-2 DM group were higher than the normal or without Type-2 DM group and TNF- α levels in the Type-2 DM group with Nigella sativa were lower than the Type-2 DM group. -2 without treatment. The existence of risk factors such as obesity, hypertension, age, and genetic factors affected the effectiveness of Nigella sativa as an anti-inflammatory in type 2 diabetes mellitus. In addition, variations in the addition of the dose of Nigella sativa showed a tendency for TNF- α levels to be lower in Type-2 DM. **Conclusion:** Nigella sativa can act as an immunosuppressor in the case of type 2 diabetes which is characterized by a decrease in TNF- α levels. The timing of Nigella sativa administration affected the decrease in TNF- α levels. **Suggestion:** It is necessary to do further research related to the administration of Nigella sativa in Type 2 DM with a more varied dose and time to the object of human research.

Keywords : Diabetes Mellitus type 2, Nigella sativa, TNF- α

Bibliography : 25 sources (2003-2020)

Information :

¹⁾ Thesis Title

²⁾ Student of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Lecturer of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit tahunan yang ditandai dengan adanya kenaikan kadar glukosa darah (gula darah) melebihi normal yaitu pada kadar gula darah sewaktu sama atau lebih dari 200 mg/dl, dan kadar gula darah puasa diatas atau sama dengan 126 mg/dl (Misnadiarly, 2006).

International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan prevalensi DM di dunia adalah 1,9% dan menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia, sedangkan pada tahun 2013 angka kejadian DM di dunia sebanyak 382 juta jiwa dengan proporsi kejadian DM tipe-2 adalah 95% dari populasi dunia. Prevalensi kasus DM tipe-2 sebanyak 85-90% (Bustan, 2015).

Adanya inflamasi yang disebabkan karena penyakit DM tipe-2 mengakibatkan terjadinya produksi sitokin dalam tubuh. Sitokin proinflamasi pertama yang dikenal keterlibatannya dalam patogenesis resistensi insulin dan DM tipe-2 adalah TNF- α (Hana Alzamil, 2020). Tingginya kadar glukosa akan menyebabkan peningkatan ROS (Reactive Oxygen Species) pada akhirnya pembentukan ekspresi TNF- α akan meningkat dan memperparah stres oksidatif (Akash, et al., 2018).

Berdasarkan hal tersebut maka diperlukan imunomodulator yang tingkat ketersediaannya tinggi sehingga bisa diberikan berulang dalam jangka waktu panjang seperti imunomodulator yang berasal dari alam, salah satunya adalah *Nigella sativa*.

Nigella sativa digunakan sebagai obat herbal sejak 2000-3000 tahun lalu sebelum masehi dan tercatat dalam banyak literatur kuno oleh peneliti seperti Ibnu Sina (980-1037 M) dan Al-Biruni (973-1048 M). Penelitian klinik telah membuktikan efek anti diabetik pada *Nigella sativa* (Fathiyah, 2017).

Nigella sativa merupakan *nutraceutical* yang mengandung beberapa bioaktif antara lain *thymoquinone*, *saponin a-hederin* asam linoleat, asam oleat, dan suatu *alkaloid nigellone* (Paarakh, 2010). Kelima bioaktif tersebut dapat memberikan efek anti diabetik diduga melalui efek regenerasi sel beta pancreas selanjutnya dapat menghasilkan insulin secara adekuat dan gula darah akan terkontrol. (Fathiyah, 2017).

METODE PENELITIAN

Metode Penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah Studi Pustaka. Penelitian ini mengkaji atau meninjau secara kritis pengetahuan, gagasan, atau temuan yang terdapat di dalam literatur berorientasi akademik (*academic-oriented literature*), serta merumuskan teori dan metodologinya untuk topik tertentu (Cooper, 2010).

Pencarian dilakukan di tiga *database PubMed, Google Scholar, dan Science Direct* secara *online*. Kata kunci ditelusuri dengan memperhatikan pola kerangka kerja alat pencari atau *search engine*. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan pola PICO (*Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*). Pola tersebut digunakan sebagai kata kunci dalam pencarian. Kata kunci

yang digunakan adalah “*type-2 diabetes mellitus*”, “*Nigella sativa*”, dan “TNF- α ”. Pola kata kunci dalam penelitian ini disajikan pada Tabel

No.	PICO	KATA KUNCI
1.	<i>Patient/Population/Problem</i>	<i>type-2 diabetes mellitus</i>
2.	<i>Intervention</i>	<i>Nigella sativa</i>
3.	<i>Comparison</i>	-
4.	<i>Outcome</i>	TNF- α

3.1 berikut.

Tabel 3. 1 Pola Kata Kunci Penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Berdasarkan metode penelusuran yang telah dilakukan, diperoleh 10 jurnal yang telah dilakukan seleksi dan telaah yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi dan relevan dengan masalah serta tujuan penelitian ini.

B. Pembahasan Pengaruh *Nigella sativa* Pada DMT2

Nigella sativa memiliki kandungan *thymoquinone* yang merupakan antioksidan kuat sehingga dapat melawan efek oksidatif dari Streptozotocin yang berfungsi melindungi sel akibat efek stres oksidatif dan juga meningkatkan produksi dan sekresi Insulin. *Thymoquinone* dapat menurunkan stres oksidatif dan mencegah komplikasi pada DM (Sohair, 2003).

Thymoquinone merupakan komponen terbanyak (30-48%) dari essential oil yang paling aktif pada *Nigella sativa*. Senyawa ini memiliki banyak manfaat bagi tubuh seperti antioksidan, antiinflamasi, antitumor,

analgesic dan menurunkan kadar glukosa. *Thymoquinone* dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui 2 mekanisme. Pertama, mencegah glukoneogenesis hati dengan menekan enzim glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bifosfatase. Kedua, dengan menekan inflamasi yang disebabkan oleh nitrit oksida dan radikal bebas (Abu khader dan Majed, 2012).

Menurut Kanter, *et al* (2013) pengaruh anti-diabetik *Nigella sativa* muncul melalui beberapa jalur, jalur pertama adalah dengan memperkuat pengeluaran insulin dari pankreas yang disebabkan karena mempunyai efek protektif terhadap kerusakan sel beta pankreas akibat streptozotocin dan menjaga integritas sel pankreas dan jintan hitam juga bekerja dengan cara meningkatkan proliferasi dan regenerasi sel beta pankreas yang telah rusak.

Perbandingan Kadar TNF- α Pada Manusia dan Tikus Setelah Pemberian *Nigella sativa*

Penelitian yang dilakukan dengan subjek manusia lebih rumit selama perlakuan karena tidak dapat di kontrol asupan makanan selain *Nigella sativa*, tikus digunakan sebagai subjek penelitian karena tikus memiliki karakteristik yang hampir sama dengan manusia dan lebih mudah di kontrol selama dilakukan perlakuan. Makanan dan aktivitas fisik saat perlakuan dapat mempengaruhi hasil kadar TNF- α . Perbandingan kadar TNF- α pada kelompok Manusia dan Hewan coba.

Perbedaan hasil yang ditunjukkan dapat terjadi karena beberapa faktor seperti pemberian dosis STZ yang berbeda, pemberian dosis *Nigella sativa* yang berbeda

serta waktu perlakuan yang berbeda. Kadar TNF- α yang berbeda pada subjek manusia dan tikus terjadi karena tingkat inflamasi yang berbeda pada setiap subjek. Inflamasi yang terjadi terhadap manusia karena adanya resistensi insulin yang mengakibatkan peningkatan produksi TNF- α pada penderita diabetes melitus tipe-2. Inflamasi yang terjadi pada tikus akibat adanya pemberian STZ sehingga menyebabkan kadar TNF- α meningkat.

Reaksi STZ pada tikus menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan penurunan insulin dalam darah sebagaimana yang terjadi pada manusia penderita DM tipe-2. Tingginya inflamasi pada tikus tergantung pada pemberian dosis STZ.

Variasi berupa penambahan dosis STZ dan Waktu pemberian *Nigella sativa* pada penderita DM tipe-2 dapat menghasilkan efek kadar TNF- α semakin rendah atau menurun. Semakin lama waktu pemberian *Nigella sativa* semakin menurun. Dosis STZ rendah penurunan kadar TNF- α lebih cepat daripada Dosis STZ tinggi.

Faktor Risiko DMT2

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM (*first degree relative*), umur ≥ 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional dan riwayat lahir dengan

berat badan rendah ($< 2,5$ kg) (Wild S *et al*, 2004)

Berikut adalah beberapa faktor resiko DM tipe-2 :

a. Obesitas (kegemukan)

Terdapat korelasi antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) > 23 dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200mg% (Buraerah, 2010).

b. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer (Restyana, 2015).

c. Dislipidemia

Keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida > 250 mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL (< 35 mg/dl) sering ditemukan pada pasien Diabetes (Restyana, 2015).

d. Umur

Berdasarkan penelitian, usia terbanyak yang terkena Diabetes Melitus adalah > 45 tahun (Restyana, 2015). Hal tersebut disebabkan karena pada usia > 45 tahun mulai terjadi peningkatan intoleransi glukosa dan mengalami perubahan fisiologis serta menurunnya kemampuan tubuh merespon insulin.

e. Faktor Genetik

DM tipe 2 berasal dari interaksi genetik dan berbagai faktor mental Penyakit ini sudah lama dianggap berhubungan dengan agregasi familial. Risiko empiris dalam hal terjadinya DM tipe 2 akan meningkat dua sampai enam kali lipat jika orang

tua atau saudara kandung mengalami penyakit ini (Restyana, 2015).

***Nigella sativa* Sebagai Imunomodulator**

Imunomodulator adalah suatu senyawa yang dapat mempengaruhi sistem imun. Imunomodulator terdapat dua tipe yaitu, imunostimulator (meningkatkan sistem imun) dan immunosupresor (menekan sistem imun). Pemberian variasi *Nigella sativa* dapat mempengaruhi kadar TNF- α pada DM tipe-2. Pengaruh tersebut dapat ditinjau dari kadar TNF- α yang lebih rendah pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol tanpa perlakuan *Nigella sativa* (Gamal, *et al.*, 2013; Saeid Hadi, *et al.*, 2018; Rashidmayvan, *et al.*, 2018; Alkhalaf, *et al.*, 2020; Bahaa K.A. Abel-Salam, 2011; Safhi, *et al.*, 2018; Jing Dong, *et al.*, 2020; Gamal, *et al.*, 2011; Balbaa, *et al.*, 2016; dan Islam., 2017). Oleh karena itu dapat disimpulkan *Nigella sativa* dapat dijadikan sebagai pangan fungsional dengan fungsi sebagai immunosupresor.

PENUTUP

Simpulan

Penelitian yang dilakukan terhadap “Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Kadar TNF- α Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2” menunjukkan penurunan pada kadar TNF- α . Perbedaan kadar pada hasil dapat dipengaruhi oleh pemberian *Nigella sativa* dalam waktu yang lama dapat menurunkan kadar TNF- α secara signifikan dan dosis tinggi dapat mempercepat penurunan kadar TNF- α . Adanya pengaruh penurunan kadar TNF- α pada penderita DM tipe-2 yang diberi perlakuan

pemberian *Nigella sativa* menjadi bukti bahwa bahan tersebut berperan sebagai imunomodulator pada penderita DM tipe-2.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh yang ditimbulkan oleh pemberian *Nigella sativa* sebagai imunomodulator terhadap penyakit DM tipe-2.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pengaruh pemberian *Nigella sativa* berdasarkan tingkat inflamasi pada penyakit DM tipe-2.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian *Nigella sativa* menggunakan dosis yang bervariasi dan waktu penelitian yang lebih bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2016). Classification and diagnosis of diabetes. Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 39. Pp. S13–S22.
- Abu khader M, Majed. (2012). *Thymoquinone: A Promising Antidiabetic Agent. International Journal Diabetic in Developing Countries*.
- Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. (2018). Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*.
- Alkhalaf, Maha I., Hussein, Rasha H & Hamza, Amal. (2020).

- Green synthesis of silver nanoparticles by *Nigella sativa* extract alleviates diabetic neuropathy through anti-inflammatory and antioxidant effects. *Saudi Journal of Biological Sciences*. Saudi Arabia: King Abdulaziz University.
- Badr, G., Alwasel, S., Ebaid, H., Mohany, M & Alhazza, I. (2011). Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. *Cellular Immunology*. Elsevier
- Badr, G., Mahmoud Mohamed H, dkk. (2013). Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/AKT signaling. *Lipids in Health and Disease*. Riyadh: King Saud University
- Bahaa, K-A. (2012). Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced Diabetes in albino rat. *Allergologia et Immunopathologia*. Saudi Arabia: Shaqra University.
- Balbaa, M., El-Zeftawy M., Ghareeb, D., Taha, N & Mandour, A. (2016). *Nigella sativa* Relieves the Altered Insulin Receptor Signaling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Fed with a High-Fat Diet. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi.
- Buraerah, Hakim. (2010). Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan,. *Jurnal Ilmiah Nasional*.
- Bustan. (2015). *Manajemen pengendalian penyakit tidak menular*. Jakarta : Rineka Cipta.
- Cooper dan Taylor dalam Mohammad Imam Farisi. (2010). *Pengembangan Asesmen Diri Siswa (Student Self-Assessment) sebagai Model Penilaian dan Pengembangan Karakter*.
- Departemen Kesehatan. (2005). *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Detrick B, Nagineni CN, Hooks J. (2008). Cytokines: Regulators of Immune Responses and Key Therapeutic Targets. IN: Gorman MRG ,Donnenberg AD. (Eds). *Handbook of Human Immunology*.
- Hadi, S., Mirmiran, P., Khotbesara, Reza D & Hadi, Vahid. (2018). Effect of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress among people with type 2 diabetes mellitus: a

- randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Progress in Nutrition*. Vol 20 No. 1.
- J. Dong, Q. Liang, Y. Niu, et al. (2020). Effects of *Nigella sativa* seed polysaccharides on type 2 diabetic mice and gut microbiota, *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier
- Kanter M, Meral I, Yener Z, Ozbek H, Demir H. (2003). *Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by Nigella sativa L. in streptozotocin-induced diabetic rats*. Vol 9 No. 2.
- Kemenkes RI. (2014). *Profil Kesehatan Indonesia 2014*. Jakarta: Kemenkes RI
- Kementrian Kesehatan RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Misnadiarly. (2006). *Diabetes Mellitus, Mengenali Gejala, Menanggulangi, Mencegah Komplikasi*. Jakarta: Pustaka Populer Obor.
- Mohammed M. Safhi, Haitham M. Qumayri, Ammar U. M. Masmali, Rahimullah Siddiqui, Mohammad Firoz Alam, Gyas Khan & Tarique Anwer. (2018). Thymoquinone and fluoxetine alleviate depression via attenuating oxidative damage and inflammatory markers in type-2 diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*. Vol 125 No. 2.
- Noeng Mohadjir dalam Yuni Irawati. (2013). *Metode Pendidikan Karakter Islami Terhadap Anak Menurut Abdullah Nasih Ulwan dalam Buku Pendidikan Anak dalam Islam dan Relevansinya dengan Tujuan Pendidikan Nasional*. UIN Sunan Kalijaga.
- Rashidmayvan, M., Mohammadshahi, M., Seyedian, Seyed Saeed & Haghhighizadeh, Mohammad Hossein. (2018). The effect of *Nigella sativa* oil on serum levels of inflammatory markers, liver enzymes, lipid profile, insulin and fasting blood sugar in patients with non-alcoholic fatty liver. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. Springer Nature Switzerland
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetic care*
- Yasa I W. P. S, I Nyoman W, dkk. (2014). Kadar IL-6 Plasma Pasien Diabetes Melitus Dengan dan Tanpa Pengidap Retinopati Diabetika. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. Vol 20 No. 1.

