

## **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP KADAR KOLESTEROL LDL SERUM TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* SETELAH PEMBERIAN PAPAN ASAP ROKOK**

Lalita Khairunnisa<sup>1</sup>, Dwi Ngestiningsih<sup>2</sup>, Amallia N. Setyawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar belakang** : Kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) memiliki peran besar dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler. Peningkatan kolesterol LDL dipengaruhi oleh berbagai hal, salah satunya adalah paparan asap rokok. Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman herbal dengan berbagai khasiat, misalnya memperbaiki profil lipid termasuk kadar kolesterol LDL serum.

**Tujuan** : Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* yang diberi paparan asap rokok.

**Metode** : Penelitian ini bersifat *true experimental* dengan *post test only control group design*. Setelah diadaptasi, 24 ekor tikus *Sprague Dawley* dibagi dalam 4 kelompok. Semua kelompok diberi pakan standar dan air *ad libitum* selama 28 hari. Kelompok K1 merupakan kontrol negatif, K2 diberi paparan asap rokok 4 batang/hari, P1 diberi paparan asap rokok 4 batang/hari dan 500 mg ekstrak jintan hitam, P2 diberi paparan asap rokok 4 batang/hari dan 0,2 mg simvastatin. Kadar kolesterol LDL serum diukur dengan metode enzimatis pada hari ke-29. Uji statistik menggunakan uji *one way Anova*.

**Hasil** : Rerata kadar kolesterol LDL serum kelompok K1 sebesar  $25,20 \pm 2,63$ , K2 sebesar  $26,60 \pm 3,35$ , P1 sebesar  $23,78 \pm 2,05$ , dan P2 sebesar  $26,75 \pm 2,28$ . Hasil uji *one way Anova* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antar kelompok K1, K2, P1, dan P2 ( $p > 0,05$ ). Temuan menarik penelitian ini adalah kadar kolesterol LDL serum yang lebih rendah pada pemberian ekstrak jintan hitam dibandingkan dengan pemberian simvastatin, sehingga ekstrak jintan hitam dapat dijadikan terapi adjuvan.

**Simpulan** : Ekstrak jintan hitam berpengaruh secara tidak signifikan terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* yang diberi paparan asap rokok.

**Kata kunci** : Jintan hitam, kolesterol LDL, asap rokok

### **ABSTRACT**

## **THE EFFECT OF BLACK SEED (*Nigella sativa*) EXTRACT ADMINISTRATION ON SERUM LDL CHOLESTEROL LEVEL OF SPRAGUE DAWLEY RATS EXPOSED BY CIGARETTE SMOKE**

**Background** : Low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) has a great role in development of cardiovascular disease. The increase of LDL-c level is influenced by many factors, one of them is cigarette smoke exposure. Black seed (*Nigella sativa*) is a medicinal herb with many pharmaceutical uses, one of them is lipid profile improvement, including serum LDL-c level.

**Aim** : To determine the effect of black seed extract administration on serum LDL-c level of Sprague Dawley rats exposed by cigarette smoke.

**Method :** True experimental with posttest only control group design. After the adaptation, 24 Sprague Dawley rats were randomized into 4 groups. Every group was given standardized diet and water for 28 days. Group K1 was negative control, group K2 was given cigarette smoke exposure from 4 cigarettes/day, group P1 was given cigarette smoke exposure from 4 cigarettes/day and 500 mg black seed extract, group P2 was given cigarette smoke exposure from 4 cigarettes/day and 0,2 mg simvastatin. Serum LDL-c levels were measured by enzymatic method at 29<sup>th</sup> day. One way Anova test was used for statistical analysis.

**Results :** The mean of serum LDL-c level in K1 was  $25,20 \pm 2,63$ , K2 was  $26,60 \pm 3,35$ , P1 was  $23,78 \pm 2,05$ , and P2 was  $26,75 \pm 2,28$ . One way Anova test showed that there was no significant difference between group K1, K2, P1, and P2 ( $p > 0,05$ ). Interesting finding in this research was that serum LDL-c level was lower with black seed extract administration compared to simvastatin administration, so that black seed extract could be used as adjuvant therapy.

**Conclusion :** Black seed extract administration had an effect insignificantly on serum LDL-c level of Sprague Dawley rats exposed by cigarette smoke.

**Keywords :** Black seed, LDL cholesterol, cigarette smoke

## PENDAHULUAN

Lipoprotein merupakan gabungan dari lipid nonpolar (triasilgliserol dan ester kolesterol) dengan lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol) serta protein yang berfungsi mengangkut lipid dalam plasma darah. Salah satu dari empat kelompok utama lipoprotein plasma adalah *low density lipoprotein* (LDL).<sup>1</sup> LDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol untuk jaringan dan sel, di mana kolesterol dibutuhkan untuk sintesis membran, modulasi fluiditas membran, dan regulasi komunikasi antar sel.<sup>2</sup>

Kolesterol LDL memiliki peran besar dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler, terutama aterosklerosis. Peran kolesterol LDL dimulai pada awal aterogenesis, di mana kolesterol LDL berakumulasi di tunika intima arteri. Kadar kolesterol LDL yang tinggi dapat meningkatkan risiko aterosklerosis.<sup>3</sup> Aterosklerosis dapat menyebabkan berbagai penyakit kardiovaskuler, salah satunya adalah penyakit jantung koroner (PJK). Faktor risiko dari penyakit tersebut adalah kebiasaan merokok, di mana asap rokok memiliki sejumlah zat yang dapat memicu terjadinya PJK.

Asap rokok mengandung sejumlah besar senyawa organik.<sup>4</sup> Kandungan dari asap rokok diantaranya nikotin, tar, dan karbon monoksida, di mana nikotin telah dibuktikan dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL melalui beberapa penelitian. *Nigella sativa* adalah tumbuhan herbal yang berasal dari famili Ranunculaceae.<sup>5</sup> Telah banyak peneliti yang berhasil mengungkapkan potensi farmakologis yang luas dari tumbuhan herbal ini. *N. sativa* umumnya

dikenal sebagai jintan hitam.<sup>6</sup> Biji dan minyak jintan hitam biasanya digunakan sebagai tonik dan obat tradisional untuk berbagai macam penyakit.<sup>7</sup> Zat aktif dalam jintan hitam, yaitu thymoquinone, diperkirakan mempunyai pengaruh besar dalam memperbaiki profil lipid, khususnya menurunkan kadar kolesterol LDL.<sup>8</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh jintan hitam terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* yang diberi paparan asap rokok. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* yang diberi paparan asap rokok, dan diharapkan dapat menambah kekayaan ilmu pengetahuan tentang pengaruh ekstrak jintan hitam dan memberikan informasi kepada masyarakat dan kalangan medis tentang pengaruh ekstrak jintan hitam.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pembuatan ekstrak jintan hitam dilakukan di Laboratorium Kimia Pangan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penelitian berlangsung selama bulan April sampai dengan bulan Mei 2016. Jenis penelitian ini adalah *True Experimental* dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan binatang coba sebagai objek penelitian.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *Sprague Dawley*. Kriteria inklusi sampel adalah jantan, usia 12 minggu, dengan berat badan 200-250 gram. Sampel memenuhi kriteria eksklusi jika terdapat kelainan anatomis dan tampak sakit/tidak aktif. Kriteria *drop out* sampel adalah mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% berat badan awal, diare selama penelitian, terdapat perubahan perilaku (lemas, tidak mau makan), dan mati. Sampel dikondisikan dalam kandang yang terbuat dari bahan *stainless steel*, dengan siklus pencahayaan 12 jam, mendapat makan dan minum *ad libitum*, dan suhu kandang 28-32°C. Besar sampel menurut ketentuan penelitian hewan coba berdasarkan WHO adalah minimal 5 ekor per jenis kelamin sampel dalam setiap kelompok, sehingga pada penelitian ini, jumlah sampel yang digunakan adalah 6 ekor setiap kelompok. Terdapat empat kelompok dalam penelitian ini, yaitu K1, K2, P1, dan P2, sehingga jumlah total sampel adalah 24 ekor.

Sampel hanya mengkonsumsi pakan standar dan air minum *ad libitum* saat fase adaptasi. Sampel selanjutnya dirandomisasi dan dibagi ke dalam empat kelompok: kelompok

K1 (kontrol negatif), kelompok K2 (kontrol positif), kelompok P1 (perlakuan pemberian ekstrak jintan hitam), dan kelompok P2 (perlakuan pemberian simvastatin). Kelompok K1 hanya diberikan pakan standar dan air minum *ad libitum* selama 28 hari. K2 diberikan pakan standar, air minum *ad libitum*, dan paparan asap rokok dengan dosis empat batang per hari, yang diberikan pagi dan sore selama 28 hari. Kelompok P1 diberikan pakan standar, air minum *ad libitum*, paparan asap rokok dengan dosis empat batang per hari yang diberikan pagi dan sore selama 28 hari, dan ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/hari mulai hari ke-8 sampai hari ke-28. Kelompok P2 diberikan pakan standar, air minum *ad libitum*, paparan asap rokok dengan dosis empat batang per hari yang diberikan pagi dan sore selama 28 hari, dan larutan simvastatin dengan dosis 0,2 mg/ml/hari yang diberikan melalui sonde lambung mulai hari ke-8 sampai hari ke-28.

Penentuan dosis terapi ekstrak jintan hitam didasarkan atas penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam pada tikus sebesar 1-2 g/kgBB/hari selama 10 hari dapat menunjukkan efek terapeutik.<sup>9,10</sup> Penelitian lain yang bertujuan untuk mengetahui dosis toksik akut ekstrak jintan hitam juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam sebanyak 3 g/kgBB masih belum menunjukkan efek toksik dari ekstrak tersebut.<sup>11</sup> Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti memutuskan untuk memberikan ekstrak jintan hitam dengan dosis sebesar 2 g/kgBB/hari. Berat badan tikus yang dijadikan sampel adalah 200-250 gram, maka dosis ekstrak jintan hitam per hari untuk tikus adalah 400-500 gram/hari. Guna memberikan kepastian dan kemudahan bagi peneliti dalam memberikan ekstrak, maka dosis ekstrak jintan hitam harian yang diberikan pada tikus adalah 500 mg/hari untuk seluruh hewan coba.

Dosis simvastatin yang lazim diberikan pada awal terapi adalah 10 mg/hari, diberikan dalam *single dose*.<sup>12</sup> Dosis ini dikonversi ke tikus dengan mengalikan 10 mg dengan 0,018. Maka dari itu, dosis terapi harian simvastatin untuk tikus adalah 0,18 mg. Dosis ini dibulatkan menjadi 0,2 mg agar memudahkan pengukuran simvastatin dan memberikan kepastian dosis simvastatin terhadap tikus.

Pemaparan asap rokok dilakukan dalam kandang khusus pemaparan yang terhubung dengan rokok yang dibakar secara tidak langsung. Kandang pemaparan asap memiliki ventilasi agar udara bebas dapat masuk ke dalam kandang. Rokok yang dipakai adalah rokok kretek merk tertentu dengan kadar tar 39 mg dan nikotin 2,3 mg. Pemeriksaan kadar kolesterol LDL serum menggunakan spektrofotometer dengan metode enzimatik.

**HASIL****Kadar Kolesterol LDL Serum**

Sampel pada awal penelitian adalah 24 ekor tikus *Sprague Dawley*, dan tidak ada sampel yang mati maupun memenuhi kriteria *drop out* lainnya selama penelitian berlangsung. Hasil pemeriksaan kadar kolesterol LDL serum dapat dilihat pada Tabel 1. Rerata kadar Hb tertinggi didapatkan pada kelompok K2 (pemaparan asap rokok, empat batang perhari dan pemberian ekstrak jintan hitam 500 mg/hari). Sedangkan rerata kadar Hb terendah didapatkan pada kelompok K1 (pemaparan asap rokok, empat batang perhari).

**Tabel 1.** Hasil pemeriksaan kadar kolesterol LDL Serum

Sampel	Kadar kolesterol LDL serum (mg/dl)			
	K1	K2	P1	P2
1	28,4	27,2	20,7	23
2	25,8	24,1	22,1	28,3
3	27,3	23,2	25,2	26,8
4	21,8	26,7	25,6	29,2
5	25,5	32,7	25,6	27,9
6	22,4	25,7	23,5	25,3
<b>X ± SD</b>	25,20 ± 2,63	26,60 ± 3,35	23,78 ± 2,05	26,75 ± 2,28

**Analisis Data**

Data yang diperoleh dari pemeriksaan kadar kolesterol LDL serum adalah data numerik. Data yang ada kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji statistik *Shapiro Wilk*. Ditemukan bahwa distribusi data semua kelompok normal, dengan nilai  $P > 0,05$ .

Setelah uji normalitas, dilakukan uji homogenitas dari data yang ada menggunakan *Levene's test*. Melalui uji tersebut ditemukan bahwa data memiliki varian yang homogen  $p = 0,895$  ( $p > 0,05$ ). Karena data telah memenuhi syarat, yaitu distribusi data normal dan varian data homogen, maka dilanjutkan dengan uji *one way Anova* untuk menganalisis perbedaan antar kelompok.

**Tabel 2.** Uji *one way Anova*

Kelompok	Median (min – maks)	<i>p</i>
K1	25,65 (21,80 – 28,40)	0,203
K2	26,20 (23,20 – 32,70)	
P1	24,35 (20,7 – 25,60)	
P2	27,35 (23,00 – 29,20)	

Berdasarkan tabel 2, nilai *p* uji *one way Anova* adalah 0,203 ( $p > 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar kolesterol yang bermakna antar kelompok.

## PEMBAHASAN

Nilai normal kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* jantan berumur 12 minggu adalah 46,20 mg/dl  $\pm$  5,74, dengan nilai minimum 20,28 mg/dl dan nilai maksimum 81,55 mg/dl.<sup>13</sup> Hal ini menunjukkan bahwa nilai rerata kelompok K1 yang merupakan kontrol negatif sesuai dengan nilai normal kadar kolesterol LDL tikus *Sprague Dawley*, yaitu 25,20 mg/dl  $\pm$  2,63. Hal ini terjadi karena kelompok K1 tidak diberi intervensi apa pun kecuali pemberian pakan standar dan air *ad libitum*.

Terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang terpapar asap rokok jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, namun tidak signifikan. Hal ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Damasceno et al.<sup>14</sup> Perbedaan dari penelitian tersebut terletak pada subjek, kadar tar dan nikotin dalam rokok yang digunakan, dan lama penelitian. Penelitian Damasceno et al. menggunakan subjek tikus Wistar betina dengan usia 6 minggu, rokok tanpa filter dengan kadar tar 10 mg dan kadar nikotin 0,80 mg, dengan paparan asap rokok selama 67 hari (5 batang per hari pada 7 hari pertama, dan 20 batang per hari pada 60 hari berikutnya); sedangkan peneliti menggunakan paparan asap rokok kretek merk tertentu dengan kadar tar 39 mg dan nikotin 2,3 mg dengan paparan empat batang rokok per hari, pada pagi dan sore hari selama empat minggu. Perbedaan kadar kolesterol LDL serum yang tidak signifikan kemungkinan disebabkan oleh paparan asap rokok yang tidak terlalu lama dan kurangnya intensitas pemaparan dibandingkan dengan penelitian yang lain. Penelitian yang dilakukan oleh Meenakshisundaram, Lakshmi, dan Devaranavadgi menyebutkan bahwa durasi dan intensitas merokok yang lebih lama

berhubungan dengan kadar kolesterol LDL serum yang lebih tinggi.<sup>15-17</sup> Penelitian lain yang dilakukan Rao menyebutkan bahwa kadar kortisol basal yang lebih tinggi berhubungan dengan inisiasi dan persistensi merokok, di mana telah disebutkan dalam tinjauan pustaka bahwa kortisol memiliki pengaruh pada kadar kolesterol LDL serum.<sup>18</sup> Efek nikotin pada ACTH dan kortisol juga dikatakan bersifat *dose-dependent*.<sup>19</sup>

Terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang terpapar asap rokok dan diberikan ekstrak jantan hitam jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, namun tidak signifikan. Hal ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Al-Naqeep et al dan penelitian Ali SA. Perbedaan dari penelitian tersebut terletak pada subjek, sediaan dan dosis jantan hitam, dan lama penelitian. Penelitian Al-Naqeep et al. menggunakan 25 kelinci putih jantan New Zealand yang diberi diet hiperkolesterolemik, 100 mg/kgBB bubuk jantan hitam dan 500 mg/kgBB minyak jantan hitam, dengan lama penelitian selama 8 minggu.<sup>20</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Ali SA menggunakan 84 tikus albino berusia 8 minggu yang diberi diet hiperkolesterolemik yang disertai bubuk jantan hitam sebesar 30 mg/kgBB, dengan lama penelitian selama 12 minggu.<sup>21</sup> Penelitian ini menggunakan 24 tikus *Sprague Dawley* jantan yang terpapar asap rokok, ekstrak jantan hitam sebesar 500 mg/hari, dengan lama penelitian selama 4 minggu. Pemberian ekstrak jantan hitam dilakukan mulai hari ke-8 sampai hari ke-28, yang berarti ekstrak jantan hitam hanya diberikan selama 3 minggu. Perbedaan kadar kolesterol LDL serum yang tidak signifikan kemungkinan disebabkan oleh pemberian ekstrak jantan hitam yang tidak terlalu lama dan kurangnya dosis ekstrak jantan hitam. Disebutkan sebelumnya pada metode penelitian bahwa ekstrak jantan hitam tidak menunjukkan efek toksik hingga dosis 3000 mg/kgBB, sehingga peneliti seharusnya bisa menggunakan dosis yang lebih besar hingga 750 mg/hari.

Terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang terpapar asap rokok dan diberikan simvastatin jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, namun tidak signifikan dan kadar kolesterol LDL ini cenderung lebih tinggi dibanding kontrol negatif. Pemberian simvastatin dilakukan mulai hari ke-8 sampai hari ke-28, yang artinya simvastatin hanya diberikan selama 3 minggu. Respon setiap individu terhadap statin juga berbeda-beda, sehingga hal ini dapat memengaruhi hasil penelitian.

Kadar kolesterol LDL serum pada tikus *Sprague Dawley* yang diberikan ekstrak jantan hitam setelah terpapar asap rokok lebih rendah dibandingkan dengan yang hanya terpapar asap rokok, namun tidak signifikan. Nikotin disebutkan dapat masuk secara cepat ke dalam

aliran darah arteri dan sampai ke otak dalam 10-15 detik, sehingga nikotin dapat memengaruhi hormon katekolamin dan kortisol dengan cepat, dan akhirnya proses lipolisis serta pelepasan lemak bebas menjadi lebih cepat.<sup>22,23</sup> Nikotin juga dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL serum melalui peningkatan aktivitas enzim HMG-KoA reduktase. Bahan aktif jintan hitam, thymoquinone, hanya bekerja dalam menetralkan aktivitas enzim HMG-KoA reduktase yang meningkat karena efek nikotin.

Kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* yang diberikan ekstrak jintan hitam setelah terpapar asap rokok lebih rendah dibandingkan dengan yang diberi simvastatin setelah terpapar asap rokok, namun tidak signifikan. Thymoquinone dalam jintan hitam dapat menurunkan kadar kolesterol LDL serum melalui dua cara, yaitu menghambat aktivitas enzim HMG-KoA reduktase dan meningkatkan ekspresi mRNA dalam reseptor LDL. Simvastatin hanya dapat menurunkan kadar kolesterol LDL serum melalui penghambatan aktivitas enzim HMG-KoA reduktase, sehingga kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* yang diberi ekstrak jintan hitam lebih rendah dibandingkan dengan yang diberi simvastatin. Hal ini merupakan temuan menarik dari penelitian ini, di mana kadar kolesterol LDL serum yang terpapar asap rokok dan diberikan simvastatin semula diperkirakan akan lebih rendah dibandingkan dengan yang diberikan ekstrak jintan hitam. Simvastatin adalah obat yang umum dikonsumsi oleh pasien dislipidemia dan bekerja terutama dalam menurunkan kadar kolesterol LDL serum, namun seperti obat lainnya, simvastatin juga mempunyai berbagai efek samping bagi tubuh. Beberapa dari efek samping simvastatin adalah cedera hepar, risiko diabetes, dan cedera otot.<sup>24</sup> Cedera otot yang terjadi karena efek samping simvastatin adalah miopati dan rhabdomyolisis, dan cedera otot ini lebih sering terjadi pada pasien yang mengonsumsi 80 mg simvastatin setiap hari, sehingga penggunaan dosis simvastatin 80 mg/hari telah dilarang.<sup>12</sup> Melalui data yang didapatkan dari penelitian ini, ekstrak jintan hitam dapat dijadikan terapi adjuvan bagi mereka dengan kadar kolesterol LDL serum yang tinggi, meskipun hal ini membutuhkan penelitian lebih lanjut.

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini, seperti keterbatasan waktu sehingga penelitian dengan jangka waktu lebih panjang tidak bisa dilakukan. Sulit dilakukan uji kandungan dari ekstrak jintan hitam untuk mengetahui kadar thymoquinone, dan metode terbaik dalam mengekstraksi biji jintan hitam (*supercritical fluid carbon dioxide extraction*) sulit dilakukan karena keterbatasan alat dan sarana.



## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Ekstrak jintan hitam berpengaruh secara tidak signifikan terhadap kadar kolesterol LDL serum tikus *Sprague Dawley* yang diberi paparan asap rokok.

### Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu penelitian yang lebih panjang, analisis ekstrak jintan hitam untuk mengetahui kadar thymoquinone dan kandungan lain yang dapat memengaruhi kadar kolesterol LDL serum, serta pemilihan metode ekstraksi berbeda untuk mengekstrak biji jintan hitam.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT, karena atas segala rahmat dan bimbingan-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Dwi Ngestiningsih, M.Kes., Sp. PD dan dr. Amallia N. Setyawati, M.Si.Med. selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah, Dr. dr. Kusmiyati Tjahjono DK, M.Kes. selaku ketua penguji, Dr. dr. Nyoman Suci Widyastiti, M.Kes., Sp. PK selaku penguji, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Botham KM, Mayes PA. Pengangkutan dan Penyimpanan Lipid. In: Biokimia Harper. 27th ed. Jakarta: EGC; 2012.
2. Prassl R, Laggner P. Lipoprotein Structure and Dynamics : Low Density Lipoprotein Viewed as a Highly Dynamic and Flexible Nanoparticle. *Biochem Genet Mol Biol Lipoproteins - Role Heal Dis* [Internet]. 2012;3–20. Available from: <http://www.intechopen.com/books/lipoproteins-role-in-health-and-diseases/dyslipoproteinemia-in-chronic-hcv-infection>
3. Murtola T, Vuorela TA, Hyvönen MT, Marrink S-J, Karttunen M, Vattulainen I. Low density lipoprotein: structure, dynamics, and interactions of apoB-100 with lipids. *Soft Matter* [Internet]. 2011;7(18):8135. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c1sm05367a>
4. The Chemicals in Cigarette Smoke & Their Effects [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 12]. Available from: <http://www.compoundchem.com/2014/05/01/the-chemicals-in-cigarette-smoke-their-effects/>

5. Preedy VR. Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety [Internet]. Elsevier Science; 2015. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=uNDUBQAAQBAJ>
6. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3(5):337–52.
7. Ramzan I. Phytotherapies: Efficacy, Safety, and Regulation [Internet]. John Wiley & Sons; 2015 [cited 2015 Dec 1]. 672 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=SpIsCAAQBAJ&pgis=1>
8. Ahmad S, Beg ZH. Hypolipidemic and antioxidant activities of thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. *Food Chem [Internet].* 2013;138(2-3):1116–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411222>
9. Susianti. Pengaruh Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella Sativa L.*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar, Paru, dan Testis Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Gentamisin. 2013;II(2):107–18.
10. Dalla RA. Efek Antiinflamasi Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) pada Tikus Putih. UNIKA Widya Mandala; 2011.
11. Adrianto NF. Uji Potensi Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa L.*) Asal Indonesia Sebagai Obat Antiparkinson [Internet]. Universitas Pendidikan Indonesia; 2014. Available from: <http://repository.upi.edu/11496/>
12. Merck Canada Inc. Product Monograph: Zocor. Distribution [Internet]. 2006;(April):1–40. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Product+monograph#2>
13. Ihedioha JI, Noel-Uneke OA, Ihedioha TE. Reference values for the serum lipid profile of albino rats (*Rattus norvegicus*) of varied ages and sexes. *Comp Clin Path.* 2013;22(1):93–9.
14. Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, Dallaqua B, Lima PH, Calderon IMP, et al. Metabolic Profile and Genotoxicity in Obese Rats Exposed to Cigarette Smoke. *Obesity.* 2013;21(8):1596–601.
15. Meenakshisundaram R, Rajendiran C, Thirumalaikolundusubramanian P, Loeper J, Goy J, Rozensztajn L, et al. Lipid and lipoprotein profiles among middle aged male smokers: a study from southern India. *Tob Induc Dis [Internet]. BioMed Central;* 2010 [cited 2016 Jun 27];8(1):11. Available from: <http://tobaccoinduceddiseases.biomedcentral.com/articles/10.1186/1617-9625-8-11>
16. Lakshmi A, Lakshmanan A, Kumar G, Saravanan. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. *J Clin Diagn Res [Internet]. JCDR Research & Publications Private Limited;* 2014 Jul [cited 2016 Jun 27];8(7):BC11–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25177557>
17. Devaranavadgi B, Aski B, Kashinath R, Hundekari I. Effect of Cigarette Smoking on Blood Lipids – A Study in Belgaum, Northern Karnataka, India. 2012;12(6).

18. Rao U, Hammen CL, London ED, Poland RE. Contribution of hypothalamic-pituitary-adrenal activity and environmental stress to vulnerability for smoking in adolescents. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. NIH Public Access; 2009 Dec [cited 2016 Jun 27];34(13):2721–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19693006>
19. Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K, Friedman TC. The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;23(7):334–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.006> \n <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000501>
20. Al-Naqeep G, Al-Zubairi AS, Ismail M, Amom ZH, Esa NM. Antiatherogenic Potential of *Nigella sativa* Seeds and Oil in Diet-Induced Hypercholesterolemia in Rabbits. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2011;2011:213628. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3136238&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
21. Ali SA, Asghar F, Nafees M, Tayyab M. Effect of *Nigella Sativa* (Kalonji) on Serum Lipid Profile. 2012;18(2):224–8.
22. Benowitz NL. Acute Biological Effects of Nicotine and Its Metabolites. In: Clarke P, Quik M, Adlkofer F, Thurau K, editors. *Effects of Nicotine on Biological Systems II* [Internet]. Birkhäuser; 2012 [cited 2015 Dec 12]. p. 407. Available from: <https://books.google.com/books?id=piYGCAAAQBAJ&pgis=1>
23. Bano S, Saeed S. Gender Differences in Nicotine Induced Dyslipidemia and Hyperglycemia in mice. 2014;(1996):1–12.
24. Food and Drug Administration. FDA Expands Advice on Statin Risks. *FDA Consum Heal Inf* [Internet]. 2014;(January):1–2. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.html>