

**EFEK PEMBERIAN MINYAK BIJI
JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.)
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-4
DAN PROTEINURIA PADA PASIEN
BERISIKO SINDROM METABOLIK DI
PUSKESMAS JETIS I BANTUL 2016**

By ENDANG DARMAWAN

EFEK PEMBERIAN MINYAK BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-4 DAN PROTEINURIA PADA PASIEN BERISIKO SINDROM METABOLIK DI PUSKESMAS JETIS I BANTUL 2016

Muhammad Nurul Hasanudin¹, Akrom¹, Endang Darmawan¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Jln. Prof. Dr Soepomo, S.H. Janturan Yogyakarta 55164

mhasanudin7675@gmail.com; akmaa_uad@yahoo.co.id; enddarmawan@gmail.com

ABSTRAK : Pasien sindrom metabolik (SM) mengalami peningkatan stres oksidatif ditandai dengan peningkatan reactive oxygen species (ROS) yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan sistem imun, penurunan kadar interleukin-4 (IL-4) dan peningkatan proteinuria. Minyak biji jinten hitam (MBJH) bersifat sebagai immunomodulator dan antioksidan yang mampu memperbaiki ketidakseimbangan sistem imun. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh MBJH 3 ml/hari setiap pagi dan malam selama 20 hari terhadap kadar IL-4 dan proteinuria pada pasien berisiko SM. Jenis penelitian berupa observasional analitik dengan cohort design menggunakan 61 spesimen darah dari bahan biologis tersimpan (BBT) penelitian uji klinik fase 2 sebelumnya oleh Akrom et al., (2016) di Puskesmas Jetis I Kabupaten Bantul periode September hingga Desember 2016, dibagi dalam 2 kelompok secara acak terdiri dari 30 sampel untuk kelompok perlakuan mendapatkan MBJH 3 ml/hari (2 x 3 kapsul lunak MBJH) selama 20 hari, dan 31 sampel untuk kelompok kontrol mendapatkan placebo kapsul kosong selama 20 hari. Selanjutnya masing-masing kelompok diukur kadar IL-4 dengan metode ELISA dan kadar proteinuria dengan metode urinalisis. Rata-rata IL-4 dan proteinuria antara kelompok perlakuan dan placebo dianalisis secara statistik dengan taraf kepercayaan 95%. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh kadar IL-4 untuk kelompok perlakuan sebesar $58,09 \pm 27,62\%$ dan kelompok kontrol sebesar $66,28 \pm 23,73\%$. kadar proteinuria untuk kelompok perlakuan sebesar $0,60 \pm 1,58\%$ dan kontrol sebesar $0,48 \pm 1,06\%$. Maka dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis MBJH 3ml/hari dan placebo selama 20

hari memiliki efek yang sama terhadap kadar IL-4 dan proteinuria pada pasien berisiko SM ($p > 0,05$) di Puskesmas Jetis I Bantul.

Kata kunci: Sindrom Metabolik, MBJH, IL-4, Proteinuria.

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sindrom metabolik (SM) merupakan kumpulan dari kelainan metabolik, meliputi obesitas sentral, dislipidemia, hiperglikemia dan hipertensi.¹ SM dapat menyebabkan komplikasi jantung koroner sebesar 50%, gagal ginjal 30%, retinopati 30% dan harus menjalani amputasi sebesar 30%.²

Data epidemiologi menyebutkan prevalensi SM dunia adalah sebesar 20-25%. Hasil penelitian Framingham Offspring Study (2004) menemukan bahwa pada responden berusia 26-82 tahun terdapat 29,4% pria dan 23,1% wanita menderita SM.³ Sekitar seperempat penduduk dewasa di Eropa diperkirakan memiliki SM dan juga merupakan penyebab utama kematian di negara maju.^{4,5} Penelitian di Perancis menemukan prevalensi SM sebesar 23% pada pria dan 21% pada wanita.⁶ Prevalensi SM di Amerika Serikat menurut data The Third National Health Examination Survey (NHANES III) yaitu sekitar 22-24% populasi dewasa, penelitian ini dilakukan berdasarkan kriteria diagnosa ATP III.⁷

Prevalensi SM di Asia bervariasi yaitu China (13,3%), Taiwan (15,1%), Palestina (17%), Oman (17%), Vietnam (18,5%), Hongkong (22%), India (25,8%), Korea Selatan (28%), Iran (30%).⁴ Indonesia merupakan salah satu negara dengan penderita diabetes melitus (DM) terbanyak di dunia. World Health Organization (WHO) memperkirakan jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia akan meningkat hingga tiga kali lipat dan pada tahun 2030 mencapai 21,3 juta orang akibat peningkatan jumlah obesitas di masyarakat.^{4,8} Prevalensi risiko SM usia \geq 15 tahun dengan indikator diabetes 6,9%, obesitas sentral 26,6% dan hipertensi sebesar 25,8%.⁹ Hasil penelitian yang dilakukan di Indonesia menyebutkan bahwa prevalensi SM di Bali sebesar 18,2% (16,6% laki-laki; 20,0% perempuan) dan di Jakarta sebesar 21,6%.¹⁰

Bertambahnya jumlah pasien DM berhubungan paralel terhadap peningkatan kejadian penyakit ginjal kronik (PGK). Diabetes *nephropathy* adalah penyebab paling umum memburuknya PGK.¹¹ Ekskresi proteinuria abnormal merupakan penanda pertama dari penyakit ginjal.¹² Ekskresi protein normal adalah kurang dari 100 hingga 150 mg dalam 24 jam atau 1-14 mg/dL.¹³ Proteinuria ini terjadi melalui satu dari 4 mekanisme, yaitu: (1) Perubahan permeabilitas glomerulus yang menyebabkan peningkatan filtrasi protein plasma terutama albumin. (2) Kegagalan tubulus mereabsorpsi sebagian kecil dari protein yang difiltrasi secara normal. (3) Filtrasi protein *low molecular weight* oleh glomerulus melampaui kapasitas reabsorpsi tubulus. (4) Meningkatnya sekresi mukoprotein dan *immunoglobulin A* (IgA) oleh uroepitel sebagai respon terhadap inflamasi.¹⁴

Kelainan pada SM memicu reaksi peroksidasi, glikasi dan terjadinya jejas seluler yang akan menghasilkan radikal bebas dan senyawa prooksidan.^{15,16} Adanya radikal bebas berlebihan yang berasal dari luar (polusi udara) maupun berasal dari dalam tubuh menyebabkan stres genotoksik dan labilitas DNA, terjadi kerusakan sel terutama endotel pembuluh darah dan terjadi reaksi inflamasi.¹⁷ Pada SM terjadi stress oksidatif dan inflamasi berlebihan yang

bersifat destruktif terhadap pembuluh darah dan organ vital. Stres oksidatif terjadi oleh karena adanya ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan dalam sel.^{18,19}

Proses inflamasi diperlukan sebagai pertahanan tubuh terhadap antigen serta penyembuhan luka. Reaksi inflamasi dapat berhenti sendiri atau responsive terhadap terapi. Namun bila terapi gagal, proses inflamasi kronis dapat terjadi dan menimbulkan penyakit inflamasi berkelanjutan yang menimbulkan kerusakan jaringan tubuh.²⁰ Inflamasi kronis terjadi bila proses inflamasi akut gagal, atau bila antigen menetap. Antigen yang menetap menimbulkan aktivasi dan akumulasi monosit/makrofag yang terus menerus. Pada inflamasi kronis, peran utama dipegang oleh monosit dan makrofag yang berfungsi: (1) Sebagai sel fagosit yang dapat menelan dalam fagosom dan mendegradasi antigen, debris seluler dan mengaktifkan neutrofil. (2) Memodulasi suatu respon imun dan fungsi Limfosit T (sel T) melalui presentasi antigen dan sekresi sitokin spesifik.²⁰

Respon inflamasi didalam tubuh dikontrol oleh sitokin anti-inflamasi yaitu interleukin-4 (IL-4) termasuk IL-10, IL-13, dan TGF β .²⁰ Peran IL-4 sebagai sitokin anti-inflamasi akut melalui beberapa cara, yaitu: (1) Mencegah aktivasi makrofag yang diinduksi IFN- γ . (2) Menginduksi ekspresi *5-lipoxygenase* yang mengkatalisis pembentukan asam *5S-hidroxy-eikosatetraenoat* dan *lipoxin A4*, suatu mediator yang mengantagonis proinflamasi *leukotriene*. (3) IL-4 menghambat prostaglandin tipe E2 (PGE2) dari asam arakidonat melalui hambatan induksi terhadap *cyclooxygenase-2* dengan cara stimulasi monosit dengan *lipopolysaccharide* (LPS).²¹ Peran IL-4 sebagai sitokin anti-inflamasi kronis yaitu IL-4 sebagai faktor proliferasi dan diferensiasi limfosit T (sel T), IL-4 mendukung proliferasi dari limfosit T aktif, menginduksi ekspresi CD8, CD4 dan mendorong diferensiasinya menuju ke fenotipe Th2.

Pengobatan pada pasien SM dengan menggunakan obat antidiabetes, antihipertensi dan antidislipidemia belum menghasilkan efek

terapi yang maksimal. Oleh karena itu, perlu adanya terapi komplementer yang bersifat sebagai antioksidan dan imunomodulator seperti MBJH (*Nigella sativa* L). MBJH memiliki sejarah panjang sebagai ramuan yang sangat bermanfaat. Selama lebih dari 3000 tahun yang lalu, orang telah menggunakan MBJH untuk menyembuhkan berbagai penyakit dan untuk menjaga dan meningkatkan kesehatan secara umum.

Aktivitas nefroprotektor dari biji jinten hitam (BJH) telah dilaporkan sebelumnya oleh banyak penulis baik dalam penelitian klinis dan eksperimental.^{22,23} BJH memiliki efek antidiabetes dan nefroprotektor pada pasien DM tipe-2.²⁴ Hasil penelitian dengan pemberian MBJH selama 21 hari pada tikus SD yang dipapar *dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) terbukti dapat memperbaiki parameter fungsi ginjal dan hepar atau bersifat nefroprotektor dan hepatoprotektor.²⁵ Berdasarkan hasil penelitian pemberian MBJH dosis 2,5 mL/hari peroral selama 12 minggu dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada terapi diabetes *nephropathy*.²⁶ Disamping itu kandungan BJH juga memiliki efek sebagai antioksidan dan imunomodulator yang dapat mengoptimalkan respon imun terhadap zat asing atau antigen.²⁷ Zat aktif timokuinon dan minyak atsiri BJH terbukti memiliki efek antiinflamasi dengan menurunkan aktivitas proliferasi dan aktivitas sekresi sitokin proinflamasi oleh *cluster of differentiation number 4 T helper subset 2* (CD4Th2).²⁸

Berdasarkan latar belakang di atas menarik untuk dilakukan penelitian lebih lanjut

untuk mengetahui pengaruh pemberian MBJH terhadap kadar IL-4 dan proteiuria pada pasien berisiko SM.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian MBJH dosis 3ml selama 20 hari dapat berefek terhadap kadar IL-4 pada pasien berisiko SM dengan terapi standar ?
2. Apakah pemberian MBJH dosis 3ml selama 20 hari dapat berefek terhadap kadar proteinuria pada pasien berisiko SM dengan terapi standar?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek pemberian MBJH dosis 3ml selama 20 hari terhadap kadar IL-4 pada pasien berisiko SM dengan terapi standar .
2. Untuk mengetahui efek pemberian MBJH dosis 3ml selama 20 hari terhadap kadar proteinuria pada pasien berisiko SM dengan terapi standar.

34

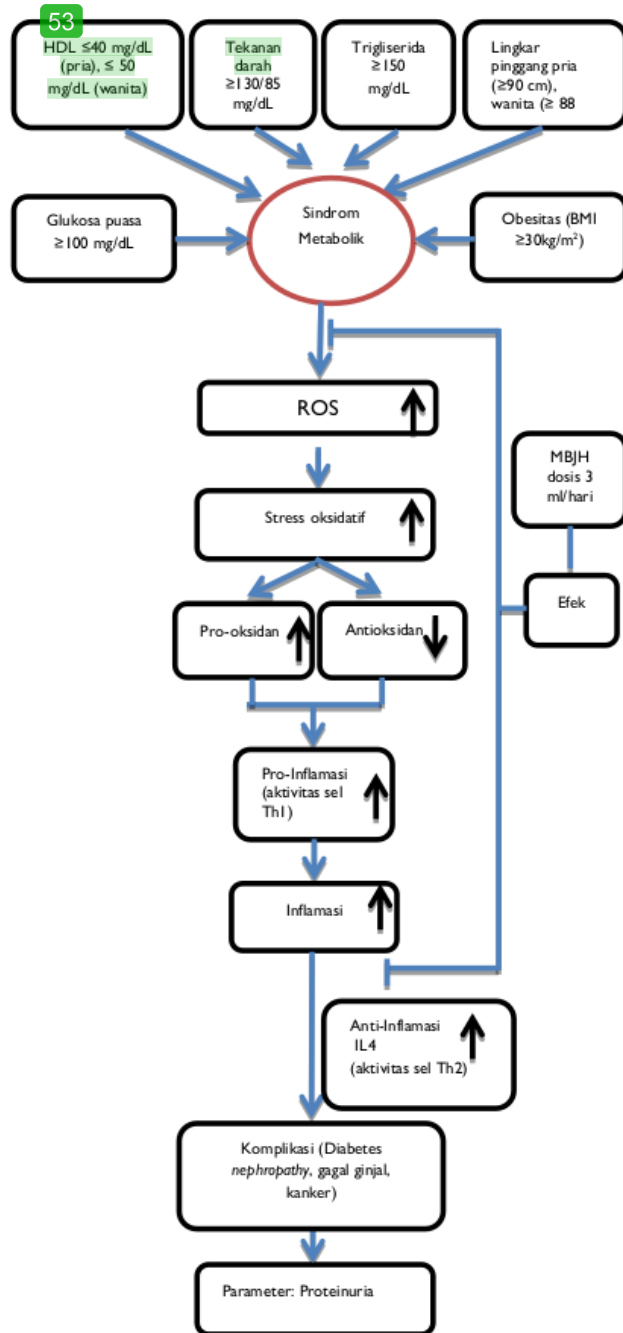
D. Manfaat Penelitian

1. Secara teoritis dapat memberikan informasi tentang peningkatan kadar IL-4 terhadap pemberian MBJH pada pasien berisiko SM dengan terapi standar.
2. Secara teoritis dapat memberikan informasi tentang penurunan kadar proteinuria terhadap pemberian MBJH pada pasien berisiko SM dengan terapi standar.

E. Kajian Pustaka (Road map penelitian)



F. Kerangka Teori



Keterangan : (Memicu)
 (Menghambat)

Gambar 1. Kerangka berfikir

II. METODELOGI PENELITIAN

Penelitian ini berupa observasional analitik dengan *cohort design*, total subjek sebanyak 61 orang yang mengalami sindrom metabolik.

Subjek Penelitian: menggunakan 61 spesimen darah dari bahan biologis tersimpan (BBT) penelitian uji klinik fase 2 sebelumnya oleh Akrom *et al.*, (2016) di Puskesmas Jetis I Kabupaten Bantul periode September hingga Desember 2016.

Tempat dan Waktu Penelitian: Penelitian dilakukan di laboratorium Fitokimia Universitas Ahmad Dahlan (UAD) dilakukan pada periode Desember 2017.

Instrumen Penelitian: (1) Form untuk mencatat data demografi pasien, (2) Rekam medik untuk mengetahui status penyakit pasien, (3) Spektrofotometri UV-VIS 5010 (Simadzu) digunakan untuk mengukur kadar gula darah sewaktu, (4) *Elisa reader* untuk mengukur kadar interleukin-4, (5) *Urinalisis dipstick* untuk mengukur kadar proteinuria.

Etik Penelitian: Penelitian ini sudah melalui uji kelayakan etik oleh KEP UAD dengan nomor: 011801018

Analisis Data:

1. Analisis data gambaran demografi dan data kondisi klinis

Data gambaran demografi (jenis kelamin, usia, status pendidikan dan pekerjaan) dihitung persentasenya sebagai data baseline pada pasien berisiko SM.

Data kondisi klinis post perlakuan BMI, TDS, TDD, GDS, TG, CHOL dan HDL pada pasien berisiko SM yang di ukur pada hari ke 21 dianalisis dengan uji parametrik yaitu *independent T-test*, (data tidak berpasangan, distribusi data normal). Perbedaan dinilai bermakna apabila nilai probabilitas $p < 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95%.

2. Analisis Data Pemeriksaan IL-4 dan proteinuria

Hasil pengukuran kadar IL-4 pada pasien berisiko sindrom metabolik hari ke-21 di analisis dengan uji parametrik yaitu uji *independent T-test* (data tidak berpasangan, distribusi data normal), sedangkan hasil pengukuran kadar proteinuria dianalisis dengan uji nonparametrik yaitu uji *mann whitney* (data tidak berpasangan, distribusi tidak normal). Perbedaan dinilai bermakna apabila nilai probabilitas $p < 0,05$ dengan tingkat kepercayaan 95%.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Rangkuman deskripsi *baseline* subjek yang mengikuti penelitian ini, dapat dilihat pada tabel III.

Tabel I. Data karakteristik pasien berisiko metabolik di Puskesmas Jetis I Bantul 2016

Status	Total	
	Jumlah	Persentase %
Subjek (N)	61	100
Jenis Kelamin		
-Pria	15	24,5
-Wanita	46	75,4
Kelompok Usia		
- 20-40 tahun	2	3,3
->40 tahun	59	96,7
Status Pendidikan		
-Tidak Sekolah	5	8,1
-Dasar (SD-SMP)	34	55,7
-Lanjut (SMA-S2)	22	36,06
Status Pekerjaan		
-Bekerja	46	75,4
-Tidak Bekerja	15	24,5

1. Jenis Kelamin

Berdasarkan data *baseline* demografi pada tabel III di atas, pasien berisiko SM dari aspek jenis kelamin, persentase wanita (75,4%) lebih banyak dibandingkan dengan pria (24,5%). Hasil penelitian ini memperkuat penelitian sebelumnya oleh Magdalena *et al.*, (2013) di Poliklinik Penyakit Dalam dan Poliklinik Endokrin RSUD Ulin Banjarmasin dengan jumlah sample 71 pasien SM, hasil penelitian menyatakan prevalensi SM pada wanita (60,6%) lebih besar dibandingkan pria (39,4%).

Studi di India, melibatkan 500 subjek terdiri 294 pria dan 206 wanita berusia ≥ 30 tahun selama tahun 2010-2011. Hasil penelitian menyatakan prevalensi SM pada wanita (29%) lebih besar dibandingkan pria (23%). Pada wanita, faktor resiko SM yang signifikan yaitu peningkatan BMI, kolesterol HDL rendah, lingkaran pinggang meningkat dan hiperglikemia. Sementara pada pria adalah hipertensi dan peningkatan trigliserida³⁰. Wanita lebih berisiko mengalami diabetes melitus akibat *body mass index* (BMI) yang lebih mudah meningkat dan distribusi lemak tubuh mudah terakumulasi akibat proses hormon di dalam tubuh³¹.

2. Kelompok Usia

Berdasarkan usia, kelompok usia >40 tahun (96,7%) lebih tinggi dibandingkan kelompok usia 20-40 tahun (3,3%). Hasil penelitian ini memperkuat penelitian sebelumnya oleh Suhaemah & Masthalina (2015) dimana penelitian ini merupakan analisis lanjutan hasil Risesdas tahun 2013 yang dilakukan pada tahun 2014. Data yang dianalisis diperoleh dari Laboratorium Manajemen Data, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dengan total sampel yang dianalisis berjumlah 1.878.578 orang. Hasil penelitian menyatakan prevalensi SM lebih banyak ditemukan pada usia >40 tahun dibandingkan usia <40 tahun (45%).

Penelitian oleh Bamosa *et al.* menunjukkan efek BJH dalam mengontrol

gula darah pada pasien diabetes melitus tipe-2 yang didominasi oleh wanita yaitu 54,2% dengan kisaran usia 40-50 tahun³³.

Penelitian oleh Zahtamal *et al.*, pada 2 perusahaan di Riau dengan jumlah sampel 131 pasien SM. Hasil penelitian menunjukkan prevalensi SM lebih banyak ditemukan pada usia >40 tahun (74%) dibandingkan usia <40 tahun³⁴.

3. Status Pendidikan dan Pekerjaan

Berdasarkan status pendidikan, prevalensi SM banyak ditemukan pada kelompok pendidikan dasar (SD-SMP) (55,7%), berdasarkan status pekerjaan prevalensi SM banyak ditemukan pada kelompok yang bekerja (75,4%). Pendidikan dan pekerjaan merupakan dua karakteristik SM yang saling berhubungan. Pendidikan dapat menentukan jenis pekerjaan seseorang sehingga berhubungan dengan jumlah pendapatan berbeda untuk memenuhi kebutuhan sehari-hari. Perubahan gaya hidup dapat meningkatkan prevalensi berbagai penyakit seperti diabetes, obesitas, jantung koroner yang merupakan faktor risiko SM³⁵. Menurut Notoatmodjo, usaha meningkatkan kesehatan masyarakat salah satunya adalah pendidikan, dengan pendidikan yang baik, akan berpengetahuan yang baik pula³⁶. Hal senada juga dikemukakan oleh Wirakusumah, Pengetahuan tentang gizi sangat diperlukan karena akan mempengaruhi dalam memilih dan mengonsumsi makanan yang berhubungan dengan kesehatan³⁷.

Beberapa hasil penelitian menunjukkan peningkatan kejadian sindrom metabolik di kalangan pekerja. Alegria *et al.*, di Spanyol meneliti prevalensi dan gambaran sindrom metabolik pada populasi pekerja aktif di Spanyol yang berkaitan dengan pekerjaan. Total subjek sebanyak 7256 orang aktif dipekerjakan di sebuah pabrik mobil besar dan sebuah departemen toko. Sindrom metabolik didiagnosis menurut kriteria ATP-III yang dimodifikasi (menggunakan indeks massa tubuh dan

bukan lingkaran pinggang). Hasil penelitian menyatakan jumlah prevalensi sindrom metabolik adalah 10,2%. Prevalensi tersebut paling tinggi pada pekerja manual (11,8%) dibandingkan pekerja kantoran (9,3%) dan manajer (7,7%), yang mengindikasikan adanya hubungan terbalik dengan kelas sosial. Fenomena ini nampaknya berhubungan dengan tingkat trigliserida serum³⁸.

Peneliti lainnya Lohsoonthorn *et al.*, meneliti prevalensi SM di kalangan profesional dan pekerja kantor di Bangkok, Thailand. Total subjek sebanyak 1.339 (535 pria dan 804 wanita) yang mengikuti test kesehatan tahunan di Mobile Health Checkup Unit Rumah Sakit Memorial Raja Chulalongkorn selama periode Agustus sampai Desember 2001 dengan menggunakan kriteria NCEP ATP III yang dimodifikasi. Hasil penelitian menyatakan prevalensi SM pekerja profesional dan pekerja kantoran adalah 15,2%, yang mengindikasikan pasien didorong untuk memperbaiki gaya hidup dengan meningkatkan aktivitas fisik, mempertahankan berat badan ideal dan mengikuti diet yang baik untuk menurunkan risiko penyakit kronis³⁹.

Church *et al.*, mengutarakan bahwa beberapa faktor perilaku pekerja diketahui juga berkontribusi terhadap timbulnya SM. Faktor tersebut antara lain faktor pekerjaan yang memicu pekerja cenderung untuk berperilaku *sedenter* (tidak banyak aktivitas fisik), pola makan tidak sehat, perilaku merokok, stres, dan lain-lain. Terkait dengan pola makan, banyak pekerja yang mengeluhkan badannya makin gemuk. Namun, mereka tidak menyadari bahwa asupan kalori terlalu banyak, yang disebabkan mengemil atau makan yang dilakukan terlalu sering. Selanjutnya, aktivitas fisik di kantor semakin sedikit dibandingkan dengan 50 tahun silam. Hanya 6,5% orang dewasa yang melakukan aktivitas fisik sambil bekerja. Sekarang, hanya 20% pekerja yang pekerjaannya membutuhkan aktivitas fisik, menurun dari angka 50% di era 1960-an⁴⁰.

B. Hasil Pemeriksaan Kondisi Klinik Pasien Berisiko Sindrom Metabolik Pada Dosis MBJH 3 mL/hari

Kondisi klinik pasien berisiko SM 58 g diperiksa yaitu body mass index (BMI), tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD) menggunakan alat yang telah dikalibrasi oleh pihak laboratorium kalibrasi dan uji Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu (GDS), kadar trigliserida (TG), kolesterol (CHOL) dan *high density lipoprotein* (HDL) menggunakan alat spektrofotometer UV Vis 5010 di Laboratorium Puskesmas Jetis I Bantul Yogyakarta. Rangkuman hasil pemeriksaan kondisi klinik pasien berisiko SM yang diberi MBJH dosis 3 mg/hari dan *placebo*/hari disajikan dalam tabel IV.

Tabel III. Kondisi klinik kelompok perlakuan dosis MBJH 3mL/hari dan *placeb* (Independent T-test)

Parameter	Nilai rerata ± SD		p-value
	Kelompok Perlakuan (n=30)	Kelompok <i>Placebo</i> (n=31)	
BMI ± SD (Kg/m ²)	25,39 ± 3,80	24,57 ± 4,43	0,63
TDS ± SD (mmHg)	140,83 ± 17,02	139,00 ± 13,24	0,92
TDD ± SD (mmHg)	80,77 ± 10,08	75,39 ± 8,60	0,33
GDS ± SD (mg/dL)	187,40 ± 90,00	265,29 ± 76,37	0,69
TG ± SD (mg/dL)	151,10 ± 75,85	186,68 ± 117,49	0,38
CHOL ± SD (mg/dL)	187,50 ± 52,28	180,12 ± 47,78	0,20
HDL ± SD (mg/dL)	45,56 ± 6,42	44,32 ± 5,49	0,15

Tabel IV menunjukkan hasil analisis 63 statistik nilai rata-rata body mass index (BMI), tekanan darah sistol (TDS), tekanan darah diastol

(TDD), gula darah sewaktu (GDS), trigliserida (TG), kolesterol (CHOL) dan *high density lipoprotein* (HDL) tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH dan kelompok *placebo* dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$).

Nilai obesitas hasil penelitian pada pasien berisiko SM dari kelompok perlakuan MBJH ($25,39 \pm 3,80$) lebih besar dibandingkan kelompok *placebo* ($24,57 \pm 4,43$), dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH dengan kelompok *placebo*. Target terapi yang diharapkan adalah BMI >30 kg/m². Populasi Asia umumnya dan Indonesia khususnya, mempunyai bentuk tubuh lebih kecil dari populasi Kaukasia. Hal tersebut menyebabkan risiko obesitas abdominal lebih tinggi dengan BMI lebih tinggi tetapi lingkaran pinggang yang lebih tinggi⁴¹. Ada hubungan positif antara sindrom metabolik dengan parameter obesitas meliputi BMI dan jumlah perlemakan dibawah kulit (*sum of skin-folds*). Dilaporkan bahwa BMI suatu indeks dari *general obesity*, berkorelasi positif dengan tekanan darah sistolik dan diastolik. Kenaikan nilai BMI akan menimbulkan masalah kesehatan⁴².

Nilai tekanan darah sistolik pada pasien berisiko SM dari kelompok perlakuan MBJH ($140,83 \pm 17,02$) lebih besar dibandingkan kelompok *placebo* ($139,00 \pm 13,24$) dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$), begitu juga dengan nilai tekanan darah diastol dari kelompok perlakuan MBJH ($80,77 \pm 10,008$) lebih besar dibandingkan kelompok *placebo* ($75,39 \pm 8,60$) dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH dengan kelompok *placebo*. Target terapi yang diharapkan adalah TD sistolik <140 mmHg dan TD diastolik <90 mmHg⁴³. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Huseini et al. yang menyatakan bahwa pemberian MBJH dosis 5 mL/hari selama 8 minggu pada manusia sehat dapat menurunkan tekanan darah baik sistolik maupun diastol. Hal ini mungkin berkaitan pada penelitian ini pemberian perlakuan lebih kecil dan durasi pemberiannya relative lebih singkat dibandingkan penelitian

Huseini et al⁴⁴. Studi *systematic review* uji klinik oleh Mohtashami et al., dengan tujuan mengevaluasi efek BJH pada profil lipid, kontrol glikemik, tekanan darah. Melibatkan 1531 subjek dalam 23 artikel yang memenuhi syarat. Hasil penelitian menyatakan dalam 4 percobaan BJH mengurangi tekanan darah, namun 5 Percobaan tidak terbukti menurunkan tekanan darah secara signifikan⁴⁵.

Nilai hiperglikemia pada pasien berisiko SM dari kelompok perlakuan MBJH ($187,40 \pm 90,00$) lebih kecil dibandingkan kelompok *placebo* ($265,29 \pm 76,37$) dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan MBJH dosis 3 mL mampu menurunkan tingkat glikemik walaupun belum ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH dengan kelompok *placebo*. Target terapi yang diharapkan adalah kadar GDS <180 mg/dl⁴³. Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yaitu Studi *systematic review* uji klinik yang dilakukan oleh Mohtashami et al., dengan tujuan mengevaluasi efek BJH pada profil lipid, kontrol glikemik, tekanan darah (BP) dan beberapa indeks antropometrik pada manusia, melibatkan 1531 subjek dalam 23 artikel yang memenuhi syarat. Hasil penelitian menyatakan BJH mengurangi gula darah puasa secara signifikan dalam 13 penelitian. Selain itu, BJH mengurangi kadar glikosilasi hemoglobin (HbA1c). Kajian sistematis ini menunjukkan bahwa BJH efektif dalam pengendalian glikemik pada manusia. Hal ini mungkin terkait dari kemampuan biji jinten hitam dalam meningkatkan sekresi insulin, penyerapan glukosa, glukoneogenesis dan ekspresi gen⁴⁶. Beberapa penelitian melaporkan perbedaan sediaan biji jinten hitam jenis ekstrak, minyak, dan bubuk memberikan karakteristik efek antihiperglikemia yang berbeda⁴⁶.

Nilai trigliserida dari kelompok perlakuan MBJH ($151,10 \pm 75,85$) lebih kecil dibandingkan kelompok *placebo* ($186,68 \pm 117,49$), dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa sebetulnya efek MBJH menurunkan trigliserida walaupun nilai p menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH

dengan kelompok *placebo*. Target terapi kadar trigliserida yang diharapkan adalah <150 mg/dl⁴³.

Nilai kolesterol dari kelompok perlakuan MBJH ($187,50 \pm 52,28$) lebih kecil dibandingkan kelompok *placebo* ($180,12 \pm 47,78$), dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH dengan kelompok *placebo*.

Nilai HDL dari kelompok perlakuan MBJH ($45,56 \pm 6,42$) lebih besar dibandingkan kelompok *placebo* ($44,32 \pm 5,49$), dengan nilai p lebih besar dari 0,05 ($p \geq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH

dengan kelompok *placebo*. Target terapi yang diharapkan untuk kadar HDL ≥ 40 mg/dl⁴⁷.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian Najmi et al., yang menyebutkan bahwa pemberian MBJH selama 6 minggu yang digunakan sebagai terapi tambahan mampu menurunkan kadar kolesterol total, LDL, kadar gula darah puasa terhadap penderita sindrom metabolik. Pada penelitian ini lama pemberian MBJH relatif singkat dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan⁴⁸. Efek BJH berhubungan dengan parameter lipid dalam banyak penelitian memang menunjukkan hasil yang berbeda, sebagian dengan hasil yang signifikan, namun sebagian lainnya tidak signifikan⁴⁵.

C. Ujian Hipotesis

Tabel V. Kadar IL-4 dan proteinuria berdasarkan kelompok perlakuan dosis MBJH 3 mL/hari dan *placebo*

Variabel	Status	Mean	Mak	Min	Nilai p
IL-4	Perlakuan	58,09	172,81		0,86*
	Placebo	66,28	26,34	141,97	
				28,67	
Proteinuria	Perlakuan	0,60	5,00	0,00	0,68**
	Placebo	0,48	3,00	0,00	

* Independent-test **Mann-Whitney

Dari tabel V diatas kadar IL-4 kelompok perlakuan (58,09) lebih kecil dari kadar kelompok *placebo* (66,28), menunjukkan bahwa pemberian MBJH dosis 3 mL/hari selama 20 hari pada pasien berisiko SM mampu menurunkan kadar IL4 walaupun secara statistik penurunannya belum signifikan (nilai $p > 0,05$). Begitu juga proteinuria diperoleh nilai p lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$) yang dapat disimpulkan bahwa baik IL-4 maupun proteinuria tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan MBJH dengan kelompok kontrol/*placebo*.

Hasil penelitian ini sejalan penelitian sebelumnya oleh Salem di Arab Saudi menyatakan pemberian fraksi protein biji jinten hitam (BJH) pada limfosit dan *mononuclear* secara *invitro* dapat meningkatkan produksi IL-1b dan TNF α tetapi tidak berefek pada IL-4 dan IL-8⁴⁹.

Penelitian Salem di Arab Saudi dengan subjek 76 pasien asma terkontrol dibagi secara acak, *single blind*, menjadi 3 kelompok. Kelompok kontrol (n=24) menerima *placebo*, sementara kelompok BJH-1 dan BJH-2 (n=masing-masing 26) menerima masing-masing 1 dan 2 g/hari BJH untuk 3 bulan bersama dengan perawatan inhalasi. Hasil penelitian menunjukkan terjadi peningkatan produksi dari IFN- γ pada kedua kelompok perlakuan dosis BJH dan tidak berefek pada IL-4⁵⁰.

Begitu uji statistik parameter proteinuria tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol/*placebo*. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ansari et al, pemberian MBJH dosis 2,5 mL/hari peroral selama 12 minggu dapat

digunakan sebagai terapi tambahan pada terapi diabetes *nephropathy*. Hal ini mungkin terkait karena pada penelitian ini lama pemberian MBJH relatif singkat dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ansari et al²⁶.

Pada penelitian ini, ada beberapa faktor tidak terkontrol yang dapat mempengaruhi hasil penelitian antara lain lama pemberian dan dosis MBJH, makanan yang dikonsumsi pasien berisiko SM, aktivitas fisik dan olahraga, kepatuhan pasien minum obat rutin hipoglikemi atau *soft capsul* MBJH, distribusi dan penyimpanan sampel. Selain itu penyakit penyerta yang berhubungan dengan sistem imun yang mungkin tidak terdeteksi (seperti inflamasi, autoimun, tumor dan kanker) faktor genetik, kondisi psikologis perlu menjadi perhatian.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah: (1) Jumlah sampel dalam penelitian jumlahnya terbatas yaitu 61 orang. (2) Pengukuran kadar IL-4 dan proteinuria tidak dilakukan saat praperlakuan (sebelum perlakuan) sehingga tidak bisa dihitung selisih kadar pra dan post perlakuan. (3) Waktu perlakuan/intervensi kurang lama untuk melihat efek MBJH pada tingkat seluler.

55 IV. KESIMPULAN

Dari penelitian ini, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian perlakuan MBJH dosis 3 mL/hari selama 20 hari memiliki efek yang sama dengan *placebo* dalam menurunkan kadar IL-4 pada pasien berisiko SM ($p > 0,05$).
2. Pemberian perlakuan MBJH dosis 3 mL/hari selama 20 hari memiliki efek yang sama dengan *placebo* dalam menurunkan kadar proteinuria pada pasien berisiko SM ($p > 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

- 41
1. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G., 2011. Review. *Metabolic syndrome: definitions and controversies*. *BMC Medicine*, 9:48.
- 40
2. Soegondo, 2008, *Hidup Secara Mandiri dengan Diabetes Melitus, Kencing Manis, Sakit Gula*, FK UI, ta
- 28
3. Ford, E. S., 2004. *Prevalence of the metabolic syndrome in US populations*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 33(2), 333-350.
- 39
4. International Diabetes Federation, 2006, *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*, (online) (www.idf.org, diakses 25 september 2017).
- 21
5. Wang S.S., *Medscape: Metabolic Syndrome*, dapat diakses melalui <http://emedicine.medscape.com/article/165124>, Diakses tanggal 9 Agustus 2017
- 16
6. Cameron, A. I., Shaw, J. E., & Zimmet, P. Z., 2004. *The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 33(2), 351-375.
- 54
7. Ford, E.S., W.H.Giles, and W.H.Dietz, 2002. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults*. Finding from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 287:356-9
- 43
8. WHO. 2000. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva.
- 8
9. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas), 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- 11
10. Dwipayana, 2011, *Prevalensi Sindroma Metabolik pada populasi Penduduk Bali Indonesia*. *Jurnal Penyakit Dalam*, Vol. 12
- 11
11. International Diabetes Federation, 2014, *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*,
- 15
12. Brunzel, N. A., 1994. *Chemical examination of urine and automation in the urinalysis Laboratory. Fundamentals of urine and Body fluid analysis*. Philadelphia: WB Saunders Company, p65-70.
- 11
13. Murphy JE, Preuss HG, Henry JB., 1984. *Evaluation of renal function and water, electrolyte and acid base balance*. In : Henry JB ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 17th ed. Philadelphia : WB saunders Company, p11
- 11
14. Brunzel, N. A., 1994. *Chemical examination of urine and automation in the urinalysis Laboratory. Fundamentals of urine and Body fluid analysis*. Philadelphia: WB Saunders Company, p65-70.

15. Anwar, T., 2008, Faktor risiko penyakit jantung koroner, Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
16. Misra, A., et al., 2001. *High Prevalence of Diabetes, Obesity and Dyslipidaemia in Urban Slum Population in Northern India*. International Journal of Obesity. Nov.2001.Vol 25, No.11:1722-1729.
17. Kaplan, N.M., 2009. *Smoking and hypertension*. (www.patient/autor/content.do?topickey=hiperten5360 diakses 6 November 2009).
18. Strong, D., Gadoth, N., Goebel, H.H., 2011. *Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice: Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology*, HUMANA Pres, Springer New York Dordrecht Heidelberg London
19. Pitsavos, C. et al. 2006. *Diet, Exercise and Metabolic Syndrome. The Review of Diabetic Studies*: DOI 10.1900/RDS.2006.3.118 (online), (www. The-RDS.org, diakses 10 Desember 2008)
20. Baratawidjaja, K.G., 2014, *Imunologi Dasar*, Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
21. Ma'at, S., 2012, *Inflamasi*, Pusat Penerbitan dan Cetakan Unair, Surabaya.
22. Hadjzadeh MA, Keshavarzi Z, Tabatabaee Yazdi SA, Ghasem Shirazi M, Rajaei Z, Khajavi Rad A., 2012, *Effect of alcoholic extract of Nigella sativa on cisplatin-induced toxicity in rat*. Iran J Kidney Dis ;6:99-104.
23. Yaman I, Balıkcı E., 2010, *Protective effects of Nigella sativa against gentamicin- induced nephrotoxicity in rats*. Toxicol Pathol;62:183-90.
24. Fouque D, Laville M, Boissel JP., 2006, *Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults*. Cochrane Database Syst Rev ;2:CD001892.
25. Akrom, 2013, *Mekanisme Kemoprefentif Ekstrak Heksan BJH pada Tikus SD diinduksi DMBA: Kajian Antioksidan dan Immunomodulator*, Disertasi, Program Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan FK UGM, Yogyakarta
26. Ansari, Z. M., Nasiruddin, M., Khan, R. A., & Haque, S. F., 2017. *Protective role of Nigella sativa in diabetic nephropathy: A randomized clinical trial*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 28(1), 9.
27. Akrom, Khoiri, N., Suhana, Y., Mustofa, 2007, *Pengaruh pemberian ekstrak etanol biji jinten hitam (N. sativa Lour) terhadap aktivitas fagositosis dan sekresi ROI makrofag mencit jantan galur Balb C secara in vitro*, Seminar Nasional Tanaman Obat dan obat tradisional, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Badan Litbang Kesehatan, Departemen Kesehatan RI, Solo, 10-11 Juli 2007
28. El-Gazzar A.M., El Mezayen., Nicolls. R.M., Dreskin, 2007. *Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF-kappaB nuclear transactivation*. Biochimica et Biophysica Acta ;1773: 556-564.
29. Randhawa, M.A., and Al-Ghamdi, M.S., 2002, *A review of the pharmac-therapeutic effects of Nigella sativa*, Pakistan J. Med. Res., 41: 2
30. Beigh, S. H., & Jain, S. (2012). *Prevalence of metabolic syndrome and gender differences*. Bioinformation, 8(13), 113.
31. Irawan, D., 2010, *Prevalensi dan faktor resiko kejadian diabetes mellitus tipe 2 di daerah Urban Indonesia*, Tesis, Universitas Indonesia; Jakarta
32. Suhaema, S., & Masthalina, H. (2015). *Pola Konsumsi dengan Terjadinya Sindrom Metabolik*. Kesmas: National Public Health Journal, 9(4), 340-347.
33. Bamosa A.O., Kaatabi H, Lebdaa F.M., Elq A.M., Al-Sultanb A., 2010, *Effect of Nigella sativa seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus*, Indian J Physiol Pharmacol: 2010; 54(4):344-54
34. Samal, Z., Prabandari, Y. S., & Setyawati, L. (2014). *Prevalensi sindrom metabolik pada pekerja perusahaan*. Kesmas: National Public Health Journal, 9(2), 113-120.
35. Praditwi, R., 2008, *Faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya penyakit sindrom metabolik*, Skripsi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga; Surabaya
36. Notoatmodjo, S. (2003). *Pendidikan kesehatan dan ilmu perilaku*. Jakarta: PT. Rineka Cipta.
37. Wirakusumah Emma S, 1997. *Cara Aman Menurunkan Berat Badan*. PT. GramediaPustaka Utama Jakarta.
38. Alegria, E., Cordero, A., Laclaustra, M., Grima, A., León, M., Casasnovas, J. A., ... & Ferreira, I. (2005). *Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry*. Revista Española de Cardiología (English Edition), 58(7), 797-806.
39. Lohsoonthorn V, Lertmaharit S, Williams MA., 2007. *Prevalence of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand*. Journal of the Medical Association of Thailand; 90 (9): 1908-1915.
40. Church, T. S., Thomas, D. M., Tudor-Locke, C., Katzmarzyk, P. T., Earnest, C. P., Rodarte, R. Q., ... & Bouchard, C., 2011. *Trends over 5 decades in US occupation-related physical activity and their associations with obesity*. PloS one, 6(5), e19657.
41. Rexrode, K. M., Carey, V. J., Hennekens, C. H., Walters, E. E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., ... & Manson, J. E. (2007). *Abdominal adiposity and coronary heart disease in women*. Jama, 280(21), 1843-1848.

- 19
42. Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M, Farinaro E, Lacone R, 2002. *The relationship of waist circumference to blood pressure: the olivetti heart study*. Am J Hypertens;15 (9): 780-6.
- 25
43. American Diabetes Association, 2017, *Standards of Medical Care in Diabetes: Promoting Health and Reducing Disparities in Populations*, Diabetes Care: 2017; 40 (Suppl. 1): S6-S10
- 1
44. Husaeni H.F., Amini M., Mohtashami R., Ghamarchehre M.E., Sadeqhi Z., Kianbakht S., Husein A.F., 2013, *Blood pressure lowering effect of Nigella sativa L seed oil in healthy volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial*, Journals Phytotherapy reseach, volume 21 issue 5
- 5
45. Mohtashami A, Entezari M.H., 2016, *Effects of Nigella sativa supplementation on blood parameters and anthropometric indices in adults: A systematic review on clinical trials*, J Res Med Sci: 2016; 21:3
- 5
46. Heshmati J., Namazi N., 2015, *Effects of black seed (Nigella sativa) on metabolic parameters in diabetes mellitus: a systematic review*, Complement Ther Pract: 2015; 23(2): 275-82
- 32
47. Ziegler, S.F., Buckner, J.H., 2009. FOXP3 and the regulation of Treg/Th17 differentiation., Microbes Infect: 11(5): 594-8
- 12
48. Najmi A., Nasiruddin M., Khan R.A., Haque S.F., 2008, *Effect of Nigella sativa oil on various clinical and biochemical parameters of insulin resistance syndrome*, Int J Diabetes Dev Ctries: 2008; 28(1): 11-14
- 38
49. Salem, M.L., 2005. *Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa L seed*, international immunopharmacol. 5:149-170
- 9
50. Salem, A. M., Bamosa, A. O., Qutub, H. O., Gupta, R. K., Badar, A., Elnour, A., & Afzal, M. N. (2017). *Effect of Nigella sativa supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial*. Annals of Saudi medicine, 37(1), 64.

EFEK PEMBERIAN MINYAK BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-4 DAN PROTEINURIA PADA PASIEN BERISIKO SINDROM METABOLIK DI PUSKESMAS JETIS I BANTUL 2016

ORIGINALITY REPORT

27%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	D R Fajar, Akrom, E Darmawan. "The influence of black cumin seed oil therapy with dosage of 1.5 mL/day and 3 mL/day to interleukin-21 (IL-21) expression of the patients with metabolic syndrome risk", IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 2017 Crossref	101 words — 2%
2	fpok.ikipgribali.ac.id Internet	100 words — 2%
3	jurnalkesmas.ui.ac.id Internet	60 words — 1%
4	www.alliedacademies.org Internet	55 words — 1%
5	hepatmon.com Internet	53 words — 1%
6	openaccess.bilgi.edu.tr:8080 Internet	41 words — 1%
7	eprints.umm.ac.id Internet	41 words — 1%
8	www.scirp.org Internet	40 words — 1%
9	discovery.ucl.ac.uk Internet	39 words — 1%

10	www.cam-quest.org Internet	38 words — 1%
11	www.aerzteblatt.de Internet	36 words — 1%
12	www.webmd.com Internet	35 words — 1%
13	eprints.um.edu.my Internet	34 words — 1%
14	Gholamreza Askari, Mohammad Hossein Rouhani, Ehsan Ghaedi, Abed Ghavami, Mehran Nouri, Hamed Mohammadi. " Effect of (black seed) supplementation on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of clinical trials ", Phytotherapy Research, 2019 Crossref	34 words — 1%
15	Wayne Evans. "Two-hour urine collection for evaluating renal function correlates with 24-hour urine collection in pregnant patients", The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 7/1/2000 Crossref	33 words — 1%
16	www.thescipub.com Internet	33 words — 1%
17	www.healthymuslim.com Internet	32 words — 1%
18	id.scribd.com Internet	31 words — 1%
19	www.scielo.br Internet	29 words — < 1%
20	docobook.com Internet	29 words — < 1%
21	espace.curtin.edu.au Internet	28 words — < 1%

22	ijemc.unpad.ac.id Internet	26 words — < 1%
23	www.iqjb.net Internet	25 words — < 1%
24	Trisha M. Finlay, Samar Abdulkhalek, Alanna Gilmour, Christina Guzzo et al. "Thymoquinone-induced Neu4 sialidase activates NFκB in macrophage cells and pro-inflammatory cytokines in vivo", <i>Glycoconjugate Journal</i> , 2010 Crossref	25 words — < 1%
25	professional.diabetes.org Internet	24 words — < 1%
26	en.citizendium.org Internet	24 words — < 1%
27	es.scribd.com Internet	24 words — < 1%
28	basicdata.kr Internet	23 words — < 1%
29	Yunliang Qiu, Min Hong, Hua Li, Naping Tang, Jing Ma, Ching-Hung Hsu, Wenxin Dong. "Time-series pattern of gene expression profile in gentamycin-induced nephrotoxicity", <i>Toxicology Mechanisms and Methods</i> , 2013 Crossref	22 words — < 1%
30	www.hindawi.com Internet	21 words — < 1%
31	fr.scribd.com Internet	20 words — < 1%
32	d-nb.info Internet	19 words — < 1%
33	www.ejurnalskalakesehatan-poltekkesbjm.com Internet	19 words — < 1%

34	text-id.123dok.com Internet	18 words — < 1%
35	S. Indhavivadhana, M. Rattanachaiyanont, T. Wongvananurak, M. Kanboon et al. "Predictors for metabolic syndrome in perimenopausal and postmenopausal Thai women", <i>Climacteric</i> , 2011 Crossref	17 words — < 1%
36	tci-thaijo.org Internet	17 words — < 1%
37	www.infona.pl Internet	17 words — < 1%
38	Zohra Ghilisi. "Effect of Nigella sativa seeds on reproductive system of male diabetic rats", <i>African Journal of Pharmacy and Pharmacology</i> , 2012 Crossref	15 words — < 1%
39	hdl.handle.net Internet	15 words — < 1%
40	P N R Rachman, Akrom, E Darmawan. " The efficacy of black cumin seed () oil and hypoglycemic drug combination to reduce HbA1c level in patients with metabolic syndrome risk ", <i>IOP Conference Series: Materials Science and Engineering</i> , 2017 Crossref	15 words — < 1%
41	www.nature.com Internet	15 words — < 1%
42	reibci.org Internet	15 words — < 1%
43	prosiding.lppm.unisba.ac.id Internet	14 words — < 1%
44	Isbel, N.M.. "Increased targeting of cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease does not improve atheroma burden or cardiovascular function", <i>American Heart Journal</i> , 200603 Crossref	14 words — < 1%

45	journal.unair.ac.id Internet	12 words — < 1%
46	journals.rcni.com Internet	12 words — < 1%
47	www.prosehat.com Internet	12 words — < 1%
48	gentongmas.com Internet	12 words — < 1%
49	www.neliti.com Internet	11 words — < 1%
50	repository.maranatha.edu Internet	11 words — < 1%
51	ojs.unud.ac.id Internet	11 words — < 1%
52	www.pps.unud.ac.id Internet	11 words — < 1%
53	tipssehatlangsing.blogspot.com Internet	11 words — < 1%
54	docplayer.me Internet	10 words — < 1%
55	balitek-agroforestry.org Internet	10 words — < 1%
56	mursalin-nersboyz.blogspot.com Internet	10 words — < 1%
57	journal.uwgm.ac.id Internet	9 words — < 1%
58	www.jurnal.stikes-aisyiyah.ac.id Internet	9 words — < 1%
59	repository.iainpurwokerto.ac.id Internet	9 words — < 1%

60	Uwe-Karsten Hanisch. "Microglia as a source and target of cytokines", <i>Glia</i> , 2002 Crossref	9 words — < 1%
61	yeltra.blogspot.com Internet	9 words — < 1%
62	www.pnc.ac.th Internet	8 words — < 1%
63	Ida P. Sormin, Widjaja Lukito, Andi Wijaya, Suryani As'ad. "Negative impact of inflammation and insulin resistance on the biogenesis of HDL-c in Indonesian men with metabolic syndrome", <i>Medical Journal of Indonesia</i> , 2010 Crossref	8 words — < 1%
64	jurnal.univrab.ac.id Internet	8 words — < 1%
65	simdos.unud.ac.id Internet	8 words — < 1%
66	archive.org Internet	8 words — < 1%
67	garuda.ristekdikti.go.id Internet	8 words — < 1%
68	Thatit Nurmawati. "Efektifitas pendidikan kesehatan dengan metode ekspositori tentang meal planning terhadap pola makan pasien dm tipe 2", <i>Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)</i> , 2018 Crossref	7 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON