

RESPON PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA* *LINN*) TERHADAP KADAR C- REACTIVE PROTEIN (CRP) PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI VAKSIN HEPATITIS B

*Response Of Giving Black Jintan Extracts
(Nigella Sativa Linn) Of C-Reactive Protein
(CRP) In Wistar Rats That Induced Hepatitis
Vaccines*

Putri Rahayu*)

*) *Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan
(STIKes) Ngudia Husada Madura*

ABSTRACT

*Hepatitis B is a liver inflammatory disease caused by hepatitis B virus. Hepatitis B virus that enters the body will attack the liver cells and do self replication that causes inflammation in the liver. Black cumin has benefits as an immunomodulator with the main content of Thymoquinone that can boost immunity. Thymoquinone may increase macrophage activity through Toll-like receptor (TLR) to microbial phagocytosis so as not to inflamate the cells. Determination of CRP levels is the easiest marker of inflammation. The purpose of this study to evaluate the response of the extract of black cumin (*Nigella sativa Linn*) on levels of C-Reactive Protein (CRP) in Wistar rats induced hepatitis B vaccine. Black cumin extract as imunomodulator dose 75 mg per kilogram of body weight and 150 mg per kilogram of body weight for 7 days to respond to the levels of CRP in Wistar rats induced hepatitis B vaccine.*

Keywords : Black cumin extract, Hepatitis B, C-Reactive Protein (CRP).

Correspondence : Putri Rahayu, Jl. R.E. Martadinata Bangkalan, Indonesia

PENDAHULUAN

Hepatitis B merupakan penyakit peradangan hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B atau yang sering dikenal dengan HBV. Menurut WHO, sekitar 2 miliar penduduk dunia pernah terpajan virus hepatitis B dan kira-kira 240 juta dari jumlah tersebut merupakan karier hepatitis B. Setiap tahun, 600 ribu pasien hepatitis B diantaranya meninggal karena komplikasi akut dan kronik. Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia, prevalensi tinggi ditemukan di negara berkembang, termasuk Indonesia. Di Indonesia, prevalensi angka karier hepatitis B pada populasi penduduk yang sehat diperkirakan dapat mencapai 20 % dari penduduk Indonesia (Elliot dkk., 2013).

Penyakit hepatitis B masih menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi akibat dari kegagalan fungsi hati. Penyebaran dan penularan virus hepatitis B 10 kali lebih cepat dibandingkan dengan virus HIV. Virus hepatitis B dapat menular secara langsung melalui darah, air mani, atau cairan tubuh yang lain (Andareto, 2015).

Setiap manusia memiliki imunitas atau resistensi terhadap suatu penyakit terutama infeksi yang berbeda-beda. Sistem imun diperlukan tubuh sebagai pertahanan dari adanya benda asing yang masuk dalam tubuh (Bratawidjaja & Rengganis, 2010).

Respon imun tubuh kita akan bekerja ketika tubuh terpapar benda asing seperti bakteri, virus, atau mikroorganisme lainnya. Ketika virus hepatitis B masuk kedalam tubuh manusia, virus langsung menyerang sel hati dan melakukan replikasi diri. Hal ini dapat menyebabkan inflamasi pada hati dan memicu respon imun tubuh kita untuk memberikan tanda dan gejala adanya infeksi hepatitis B (Andareto, 2015). Salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk membantu mengetahui adanya proses inflamasi adalah pemeriksaan *C-Reactive Protein* atau CRP. Kadar CRP dapat meningkat lebih cepat dalam waktu 6 jam setelah terjadinya reaksi inflamasi atau kerusakan jaringan, dalam waktu 24-48 jam akan didapatkan nilai puncaknya (Handojo, 2004). CRP adalah suatu alfa globulin yang ada dalam serum ketika

terjadi inflamasi sebagai respons imunitas non spesifik. Kadar CRP ditemukan hampir selalu meningkat pada pasien demam reumatik, artritis reumatoid, infeksi bakterial akut, hepatitis virus. Kadar CRP dapat kembali normal bila pengobatan immunosupresif berhasil (Widdman, 1995).

Resolusi *World Health Assembly* (2010) merekomendasikan adanya upaya komprehensif dalam pencegahan dan kontrol hepatitis virus. Upaya tersebut antara lain dengan mencegah penularan melalui penyuluhan kesehatan ke masyarakat dan mengembangkan vaksin dengan teknologi terbaru. Upaya pencegahan lainnya yang bisa dilakukan oleh masyarakat salah satunya adalah dengan memanfaatkan tanaman herbal untuk mencegah terjadinya inflamasi sehingga dapat berfungsi sebagai immunomodulator hepatitis B (Kemenkes, 2014).

Salah satu tanaman herbal yang sudah digunakan sebagai obat sejak 2000 hingga 3000 SM, bahkan sejak masa kejayaan Islam dan sudah dikenal oleh banyak masyarakat adalah jintan hitam atau *Nigella sativa Linn* yang biasa dikenal *habatussauda'* (Puspaningtyas, 2013). Jintan hitam memiliki beberapa manfaat, salah satunya adalah sebagai immunomodulator dengan kandungan utama *Thymoquinone* yang dapat meningkatkan kekebalan tubuh (Akrom & Fatimah, 2015).

Menurut (Marlinda, 2015) dari beberapa artikel review yang dilakukan, pemberian ekstrak etanol jintan hitam pada mencit dapat meningkatkan titer antibodi yang merupakan sistem imun spesifik pada dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB, serta dapat meningkatkan jumlah sel leukosit yang merupakan sistem imun non spesifik. Kedua sistem imun tersebut sangat berperan penting untuk melindungi tubuh dari serangan mikroorganisme, maka penggunaan ekstrak etanol jintan hitam sangat efektif untuk meningkatkan sistem imun.

Selama ini pencegahan penyakit hepatitis B yang sudah diterapkan di lingkungan kita, hanya sebatas dengan menggunakan vaksin hepatitis B dan

penyuluhan kesehatan. Pencegahan dengan menggunakan tanaman herbal masih kurang diterapkan oleh masyarakat Indonesia. Seharusnya memanfaatkan tanaman herbal atau bagiannya adalah salah satu cara yang paling murah dan mudah didapatkan. Salah satunya adalah jintan hitam yang sudah dikenal oleh masyarakat Indonesia sebagai *habatussauda'*, yaitu obat dari segala penyakit. Senyawa *thymoquinone* yang terkandung dalam ekstrak jintan hitam sangat menarik untuk diteliti mengenai perannya dalam meningkatkan sistem imun sehingga dapat menghambat terjadinya inflamasi akibat masuknya virus hepatitis B ke dalam tubuh. Pemeriksaan kadar CRP yang sering digunakan untuk melihat adanya inflamasi dapat dijadikan tolak ukur keberhasilan apakah ekstrak jintan hitam dapat digunakan sebagai alternatif pencegahan untuk virus hepatitis B atau tidak.

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin melakukan penelitian secara in vivo dan in vitro mengenai respon pemberian ekstrak jintan hitam terhadap kadar CRP pada tikus wistar yang diinduksi vaksin Hepatitis B.

METODE PENELITIAN

Dalam penelitian ini, jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratorium dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design* untuk mengetahui respon pemberian ekstrak biji jintan hitam terhadap kadar CRP terhadap tikus yang diinduksi vaksin Hepatitis B. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak biji Jintan Hitam (*Nigella sativa L.*) dan variabel terikat yaitu kadar CRP pada tikus yang telah diinduksi vaksin Hepatitis B.

Ekstrak jintan hitam diperoleh dari proses ekstraksi biji jintan hitam dengan menggunakan metode maserasi etanol 96 % selama 3 hari di Unit Laboratorium Pengujian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Hewan Coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tikus jantan galur Wistar berusia 2-3 bulan yang memiliki berat badan 100-200 gram

sebanyak 25 ekor tikus. Tikus yang sudah terpilih secara acak dari populasi dilakukan penimbangan kembali kemudian dipisahkan menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu perlakuan pertama yaitu kelompok kontrol normal dengan pemberian vaksin hepatitis B secara injeksi sehari sekali selama 7 hari, perlakuan kedua yaitu kelompok kontrol negatif hanya diberi makan dan minum standar, perlakuan ketiga yaitu kelompok kontrol positif tanpa pemberian ekstrak jintan hitam namun diinduksi vaksin dengan dosis 10x dari dosis vaksin normal, perlakuan keempat adalah sampel I dengan pemberian ekstrak jintan hitam secara per oral selama 7 hari dengan dosis 75 mg/kgBB kemudian pada hari ke-8 diinduksi vaksin dengan dosis 10x dari dosis vaksin normal, dan perlakuan kelima adalah sampel II dengan pemberian ekstrak jintan hitam secara per oral selama 7 hari dengan dosis 150 mg/kgBB kemudian pada hari ke-8 diinduksi vaksin dengan dosis 10x dari dosis vaksin normal.

Pemeriksaan CRP dilakukan dengan meneteskan 1 tetes kontrol positif pada lubang test 1 dan 1 tetes kontrol negatif pada lubang test 2 lalu meneteskan 40 µl serum pada lubang yang lain, kemudian menambahkan 1 tetes reagen lateks pada masing-masing lubang, lalu diaduk melingkar selama 5 detik dengan menggunakan pengaduk. Hasil dapat dibaca dalam waktu 2 menit setelah menggoyang *slide* dengan gerakan memutar. Jika terjadi aglutinasi maka dilanjutkan dengan pengenceran serum dengan buffer (Human, 2014).

HASIL PENELITIAN

Dari penelitian yang telah dilakukan mengenai Respon Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa Linn*) terhadap Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada Tikus Wistar yang diinduksi Vaksin Hepatitis B, didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 5.1 Hasil Respon Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa Linn*) terhadap Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada Tikus Wistar yang diinduksi Vaksin Hepatitis B

Per-lakuan	Kelompok	Replikasi Hasil kadar CRP (mg/L)				
		1	2	3	4	5
1	Dosis 75 mg/KgBB	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) 12
2	Dosis 150 mg/KgBB	(-)	(-)	(-)	(+) 6	(-)
3	Kontrol Normal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	Kontrol Negatif	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	Kontrol Positif	(+) 24	(-) 24	(+) 24	(+) 24	(-) 24

Keterangan :

Dosis 75 mg/KgBB :

Kelompok lima ekor tikus yang diberikan ekstrak jintan hitam dengan dosis 75 mg/KgBB selama tujuh hari berturut-turut, kemudian pada hari ke tujuh diinduksi vaksin Hepatitis B.

Dosis 150 mg/KgBB :

Kelompok lima ekor tikus yang diberikan ekstrak jintan hitam dengan dosis 150 mg/KgBB selama tujuh hari berturut-turut, kemudian pada hari ke tujuh diinduksi vaksin Hepatitis B.

Kontrol Normal :

Kelompok lima ekor tikus yang diinjeksi vaksin Hepatitis B dengan dosis normal (0,018 mL) setiap hari selama tujuh hari.

Kontrol Negatif :

Kelompok lima ekor tikus yang hanya diberikan makan dan minum.

Kontrol Positif :

Kelompok lima ekor tikus tanpa pemberian ekstrak jintan hitam, namun diinduksi vaksin Hepatitis B dengan 10x dosis normal (0,18 mL).

Dari data tersebut diketahui bahwa pada perlakuan tikus Wistar yang diberi ekstrak jintan hitam dengan dosis 75 mg/KgBB diperoleh hasil pemeriksaan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) empat sampel negatif dan hanya satu sampel yang positif dengan kadar 12 mg/L. Sedangkan, pada perlakuan tikus Wistar yang diberi ekstrak jintan hitam dengan dosis 150 mg/KgBB diperoleh hasil pemeriksaan CRP empat sampel negatif dan hanya satu sampel yang positif dengan kadar 6 mg/L. Hasil pemeriksaan CRP pada kelompok normal dan kontrol negatif adalah negatif untuk lima replikasi. Hasil pemeriksaan CRP pada kelompok kontrol positif didapatkan dua sampel negatif dan tiga sampel positif dengan kadar 24 mg/L.

PEMBAHASAN

Penelitian mengenai respon pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa Linn*) terhadap Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada Tikus Wistar yang diinduksi Vaksin Hepatitis B menunjukkan hasil bahwa pemberian ekstrak jintan hitam dengan dosis 75mg/KgBB dan 150 mg/KgBB selama 7 hari dapat memberikan respon terhadap kadar CRP pada tikus wistar yang diinduksi vaksin Hepatitis B.

Hal itu ditandai dengan 80% hasil kadar CRP yang negatif pada kelompok perlakuan satu yaitu pemberian dosis ekstrak jintan hitam 75 mg/KgBB dan kelompok perlakuan dua yaitu pemberian dosis ekstrak jintan hitam 150 mg/KgBB. Kadar CRP negatif menunjukkan tidak terjadinya inflamasi pada tikus wistar yang telah diinfeksi oleh virus Hepatitis B.

Hasil kadar CRP yang negatif pada perlakuan dosis tersebut diperoleh dikarenakan kandungan *Thymoquinone* yang terdapat dalam ekstrak jintan hitam dapat mempengaruhi aktifitas makrofag melalui *Toll-like receptor* atau TLR, zat tersebut dapat menginduksi enzim *neu-1 sialidase* yang berperan untuk aktivasi makrofag dengan memberikan sinyal transduksi melalui TLR, sehingga dapat meningkatkan aktifitas makrofag sebagai respon imun non spesifik untuk memfagositosis mikroba (Akrom & Fatimah, 2015). Produksi antibodi ketika terjadi infeksi virus akan lebih banyak dan makrofag dapat memfagositosis seluruh antigen, sehingga tidak menimbulkan inflamasi pada sel.

Hasil kadar CRP positif pada salah satu replikasi di perlakuan dosis 75 mg/KgBB dan dosis 150 mg/KgBB menunjukkan adanya inflamasi pada tikus tersebut sehingga kadar

CRP dapat meningkat dari nilai normal. Hal ini dapat dikarenakan oleh beberapa hal, yaitu disebabkan oleh respon imun yang berbeda-beda dari masing-masing tikus wistar bahwa pemberian dosis ekstrak jintan hitam selama 7 hari masih kurang memberikan respon terhadap peningkatan aktifitas makrofag sebagai respon imun non spesifik. Selain itu, hasil kadar CRP yang positif juga dapat menjadi penanda adanya infeksi selain virus hepatitis B dalam tubuh tikus wistar, karena pemeriksaan CRP merupakan pemeriksaan diagnostik yang dapat menjadi penanda awal adanya inflamasi namun tidak spesifik untuk Hepatitis B Virus saja (Handoyo, 2004). Inflamasi yang terjadi bisa dikarenakan bakteri atau mikroorganisme lainnya.

Hasil kadar CRP negatif pada dua tikus kontrol positif menunjukkan tidak adanya ikatan antigen CRP dengan antibodi CRP dalam reagen lateks. Hal ini dapat dikarenakan oleh beberapa faktor, yang pertama adalah respon imun tubuh yang berbeda dari masing-masing tikus wistar. Setiap makhluk hidup memiliki imunitas yang berbeda-beda terhadap adanya penyakit atau infeksi (Abbas *et al.*, 2015). Sehingga, jika terdapat kekebalan imun yang kuat pada kedua tikus wistar tersebut, maka pemberian vaksin dengan 10x dosis normal masih kurang tinggi jika digunakan untuk membuat kondisi tikus tersebut terinfeksi hepatitis B. Respon imun tikus tersebut bisa mengeliminasi seluruh antigen, sehingga tidak terbentuk CRP sebagai penanda adanya inflamasi.

Faktor yang kedua adalah kurang sensitifnya pemeriksaan CRP pada infeksi yang disebabkan oleh virus. Pemeriksaan CRP sangat sensitif namun tidak spesifik sehingga harus diikuti dengan memperhatikan gambaran klinis dan pemeriksaan diagnostik lainnya yang spesifik. Pemeriksaan CRP memang dapat digunakan untuk membedakan penyebab infeksi dari bakteri, jamur, parasit, atau virus. Pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri, kadar CRP dapat meningkat sangat tinggi yaitu dapat mencapai kadar lebih dari 100 mg/L, namun peningkatan CRP kurang bermakna atau seringkali peningkatan tersebut masih mendekati batas-batas normal jika infeksi disebabkan oleh virus (Litbang, 2009), akan tetapi pada penderita sirosis hati CRP sangat bermakna untuk melihat adanya inflamasi.

Pemeriksaan kadar CRP pada penyakit akibat adanya infeksi virus kurang spesifik dikarenakan CRP yang beredar didalam jaringan hati masih belum bisa mengenali virus hepatitis B karena virus sangat mudah hilang dalam jaringan. Sesuai

dengan beberapa fungsi biologis CRP menurut Handojo (2004), bahwa CRP hanya dapat mengenal residu fosforilkonin dari fosfolipid, lipoprotein membran sel rusak, kromatin inti, dan kompleks DNA-hoston dari virus, sedangkan pada bakteri, CRP dapat mengikat langsung C-Polisakarida dari berbagai bakteri melalui reaksi presipitasi dan aglutinasi. Oleh karena itu, CRP hanya dapat digunakan sebagai pemeriksaan awal penanda inflamasi akibat virus saja, namun pemeriksaan CRP masih kurang spesifik dan kurang bermakna untuk infeksi yang disebabkan oleh virus.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian Respon Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa Linn*) terhadap Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada Tikus Wistar yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B, dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian jintan hitam dosis 75 mg/KgBB sebagai imunomodulator selama 7 hari memberikan respon terhadap kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada tikus wistar yang diinduksi vaksin hepatitis B.
2. Pemberian jintan hitam dosis 150 mg/KgBB sebagai imunomodulator selama 7 hari memberikan respon terhadap kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada tikus wistar yang diinduksi vaksin hepatitis B.

Saran

1. Bagi masyarakat diharapkan jintan hitam (*Nigella sativa Linn*) dapat dimanfaatkan sebagai alternatif untuk pencegahan virus hepatitis B.
2. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk melihat adanya inflamasi dengan pemeriksaan yang lebih spesifik, misalkan menghitung jumlah makrofag atau aktifitas fagositosis makrofag.
3. Bagi peneliti selanjutnya perlu dilakukan penelitian lain terkait manfaat ekstrak jintan hitam sebagai imunomodulator pada penyakit lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, A.K., Lichtman A.H., Phillai, S. 2015. *Cellular and Molecular Immunology Edisi 8*. Philadelphia cit: Elsevier Saunders.

- Akrom dan Fatimah. 2015. *Ekstrak Heksan Biji Jintan Hitam (Nigella sativa L) Meningkatkan Aktivitas Fagositosis Makrofag Tikus Betina Galur SD (Sprague Dawley) Yang Diinduksi DMBA (7,12 Dimetilbenz(a)antracen) Secara In Vitro*. Pharmacia, Vol 5, No.1: 73-74
- Andareto, Obi. 2015. *Penyakit Menular di Sekitar Anda*. Jakarta: Pustaka Ilmu Semesta
- Baratawidjaja dan Rengganis. 2010. *Imunologi Dasar Edisi ke-11*. Jakarta: Badan Penerbit FK UI
- Elliot. Tom, Worthington, Osman, dan Gill. 2013. *Mikrobiologi Kedokteran & Infeksi Edisi 4*. Jakarta: EGC
- Handojo, Indro. 2004. *Imunoasai Terapan pada Beberapa Penyakit Infeksi*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Human. 2014. *Humatex CRP*. Jerman: Human Gesellschaft fur Biochemica and Diagnostica mbH.
- Litbang, 2009. *C-Reactive Protein*. Fact Sheet. Diperoleh dari PT Media Husada
- Marlinda, Lita. 2015. *Efektivitas Ekstrak Etanol Efektivitas Ekstrak Etanol Biji Jintan Hitam (Nigella sativa Linn.) Terhadap Peningkatan Fagositosis dalam Respon Imun Tubuh*. J Majority 4 (3): 58-64
- Puspaningtyas, D dan Utami, P. 2013. *The miracle of Herbs*. Jakarta selatan: AgroMedia Pustaka
- R.I., Kementerian Kesehatan. 2014. *Situasi dan Analis Hepatitis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Diperoleh dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-hepatitis.pdf>
- Widdman, Frances K. 1995. *Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium (Clinical Interpretation of Laboratory Tests) Edisi 9*. Jakarta: EGC
- World Health Organization. 2016. *Hepatitis B*. Fact Sheet. Diperoleh dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/#>