

# Potensi Pemanfaatan *Nigella sativa* L. sebagai Imunomodulator dan Antiinflamasi

**Farida Sulistiawati<sup>1,2</sup>, Maksum Radji<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok. 16424

<sup>2</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri, Jl. Ir. H. Juanda No.95 Ciputat, Jakarta 15412

Email: maksumradji@gmail.com

## Abstrak

Jintan hitam (*Nigella sativa* L.) telah lama digunakan di beberapa negara, terutama di Timur Tengah dan di beberapa negara Asia lainnya, termasuk di Indonesia. Salah satu komponennya adalah protein yang diekstraksi dari residu minyak jintan hitam, diketahui memiliki khasiat untuk meningkatkan sistem imunitas tubuh dan sebagai antiinflamasi. Karena protein tersebut akan terurai jika diberikan secara oral, maka sangat menarik untuk mengatasi masalah tersebut dengan mengembangkan suatu sistem penghantarannya. Artikel ini membahas tentang prospek penghantaran protein yang berasal dari jintan hitam sebagai preparat oral.

## Abstract

*Nigella sativa* L. has long been used as an herbal medicine in some countries, particularly in the Middle East and in other Asian countries, including in Indonesia. One component is a protein compound extracted from black cumin oil residues, known to have efficacy to enhance the immune system and as an anti-inflammatory. As the compound will be degraded when administered orally, the research on its delivery systems, is interesting to be developed. This article will review about the prospects of their utilization and strategy formulation that preparation can be delivered orally.

*Keywords: Nigella sativa L., protein, imunomodulator, partikelnano*

## PENDAHULUAN

*Nigella sativa* L. (jintan hitam) yang juga dikenal dengan “*black cumin*” adalah tanaman herba tahunan yang termasuk dalam keluarga *Ranunculaceae*. Tanaman ini berasal dari daerah laut mediterania (Adamu *et al.*, 2010). Biji *N. sativa* dipercaya dapat menjaga kesehatan manusia dan dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti flu, sakit kepala, demam, asma, hipertensi, reumatik, dan mengobati berbagai infeksi bakteri. Selain itu penting untuk memelihara fungsi ginjal, empedu, liver, dan digunakan untuk meningkatkan sistem imun. Secara tradisional biji ini sering digunakan oleh masyarakat khususnya di Timur Tengah dan beberapa negara Asia (Al-Naqeep *et al.*, 2009; Tasawar *et al.*, 2011). Berbagai penelitian mengenai efek imunomodulator dari *N. sativa* telah dilakukan dan terbukti bahwa *N. sativa* dapat meningkatkan respon imun pada manusia. Pemberian serbuk biji *N. sativa* pada sukarelawan manusia dengan dosis 1 gram dua kali sehari selama 4 minggu, meningkatkan rasio limfosit *T-helper* terhadap *T-suppressor* sebesar 72% dan meningkatkan jumlah dan fungsi sel *T-killer* (El Kadi *et al.*, 1990). Selain itu minyak *N. sativa* yang diberikan selama 4 minggu menunjukkan peningkatan 55% rasio sel T CD4 terhadap CD8 dan peningkatan aktivitas sel NK (Haq A *et al.*, 1995).

Selain memiliki efek sebagai imunomodulator, ekstrak air *N. sativa* telah diteliti memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi, analgetik, dan antipiretik yang

memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut. Mini review ini akan diungkapkan tentang prospek pemanfaatan *Nigella sativa* sebagai imunomodulator dan anti inflamasi.

### Imunomodulator

Imunomodulator adalah suatu senyawa yang dapat meningkatkan fungsi sistem imun pada manusia. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa ekstrak tanaman *N. sativa* memiliki efek sebagai imunomodulator. Serbuk biji *N. sativa* dapat meningkatkan rasio limfosit *T-helper* terhadap *T-suppressor* sebesar 72% dan meningkatkan jumlah dan fungsi sel *T-killer* (El Kadi *et al.*, 1990), sedangkan minyak *N. sativa* yang memberikan peningkatan rasio sel T CD4 terhadap CD8 sebesar 55% dan dapat peningkatan aktivitas sel NK. Selain itu fraksi etil asetat dan fraksi air yang didapat melalui kromatografi kolom, juga diketahui dapat meningkatkan respon proliferasi pada concavalin-A, tetapi tidak terhadap mitogen lipopolisakarida pada sel B (Swamy & Tan, 2000). Hal ini mengindikasikan bahwa kandungan senyawa dari minyak *N. sativa* memiliki efek potensiasi yang baik terhadap imunitas seluler yang diperantarai sel T. Efek imunostimulasi *N. Sativa* diperkirakan dengan cara meningkatkan respon imunitas seluler.

Efek imunomodulator dari ekstrak biji *N. sativa* dan komponen proteinnya telah diteliti secara *in vitro* (Haq A *et al.*, 1995). Ekstrak biji *N. Sativa* mampu meningkatkan produksi sitokin IL-3 dan TNF- $\alpha$  pada limfosit manusia

ketika dikultur dengan *pooled allogeneic cells* atau tanpa penambahan stimulator. Selain itu terlihat adanya peningkatan IL-1 $\beta$ , yang diduga karena *N. sativa* juga memiliki efek terhadap makrofag (Haq A *et al.*, 1995). Pada kultur limfosit, campuran ekstrak biji *N. sativa* dan protein yang dimurnikan menunjukkan efek stimulasi seperti juga efek supresinya bergantung donor dan konsentrasi yang digunakan (Haq A *et al.*, 1999). Namun demikian efek terhadap produksi sitokin menunjukkan bahwa fraksi senyawa *N. sativa* kurang efektif dibandingkan dengan ekstrak protein utuh dari *N. sativa* (Haq A *et al.*, 1999).

Penelitian juga telah dilakukan terhadap ekstrak etanol, minyak atsiri, dan polisakarida *N. sativa* dengan melihat efeknya terhadap respon antibodi pada tikus yang divaksinasi dengan vaksin Brucella (Rev-1). Hasilnya menunjukkan bahwa polisakarida memberikan respon titer anti bodi yang terbaik (Hailat N *et al.*, 1998). Hasil penelitian aktifitas ekstrak etanol *N. Sativa* terhadap titer antibodi dan jumlah sel leukosit pada mencit putih jantan menunjukkan adanya peningkatan pada semua dosis (50mg/kgBB, 100mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB) diberikan (Suhatri & Aldi Y, 2010). Penelitian juga telah dilakukan secara *in vitro* terhadap aktivitas ekstrak etanol *N. sativa* pada sel kultur limfa murin dan hasilnya menunjukkan adanya efek peningkatan produksi IgM pada konsentrasi 0,01mg/mL dan 0,2 mg/mL, namun dapat menurunkan kadar IgM, pada konsentrasi 1mg/mL dan 2 mg/mL (Sarker MR, 2011).

Sari dan Nurkhasanah pada tahun 2009 melihat pengaruh pemberian ekstrak eter *N. sativa* terhadap produksi NO makrofag dan proliferasi limfosit pada mencit Balb/C yang diinduksi *Salmonella thypimurium* dan hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak eter *N. sativa* dapat meningkatkan produksi NO makrofag pada dosis 5,2 mg/hari (Sari, AIP., 2009) serta dapat meningkatkan proliferasi limfosit pada dosis 0,52 dan 5,2 mg/hari (Khasanah N, 2009). Meningkatnya proliferasi sel limfosit ini, terutama sel B, dapat meningkatkan diferensiasi sel dan berkembang menjadi sel plasma yang membentuk antibodi. Penelitian immunosupresi dari minyak atsiri *N. sativa* telah dilakukan oleh Islam dkk. (2004) pada tikus yang telah diimunisasi dengan *Salmonella thypi-H* dengan melihat parameter titer antibodi dan parameter sel imun perifer. Hasilnya menunjukkan bahwa minyak atsiri menurunkan titer antibodi serum, akan tetapi dapat meningkatkan limfosit dan monosit dibandingkan dengan tikus kontrol.

Pemanfaatan biji *N. sativa* sebagai tambahan makanan hewan pada *diet soybean* diteliti oleh Zeweill *et al.*, (2008) terhadap kelinci putih New Zealand dan hasilnya menunjukkan terjadinya peningkatan signifikan terhadap bobot badan dan parameter hematologi kelinci dibandingkan kelompok kontrol. Ghonime dkk. (2011), melakukan penelitian terhadap tiga tanaman herbal (*Silene nocturna*, *Nigella sativa*, dan *Matricaria chamomilla*) yang tumbuh di Mesir, menunjukkan adanya peningkatan sel leukosit, sel sumsum tulang

dan peningkatan bobot limfa pada dosis yang digunakan. Hasil penelitian yang dilakukan terhadap tikus Balb/C menunjukkan bahwa ketiga tanaman obat tersebut termasuk jintan hitam memiliki efek imunomodulator. Ekstrak metanol jintan hitam yang diberikan secara intraperitoneal, dapat meningkatkan jumlah sel darah putih (hingga  $1,2 \times 10^4$  sel/mm<sup>3</sup>). Berat limpa dari kelompok uji meningkat secara signifikan ( $P < 0,01$ ). Dua kelompok tikus immunosupresi dengan siklofosamid, yang diterapi dengan ekstrak biji hitam secara signifikan ( $P < 0,01$ ) dipulihkan tingkat kekebalan mereka terhadap infeksi *Candida albicans*.

Secara alamiah sistem kekebalan tubuh akan menurun sesuai dengan perjalanan umur manusia. Sel-sel kekebalan, terutama limfosit mengandung kadar asam lemak tidak jenuh yang tinggi pada fosfolipid membran selnya. Berbagai penelitian diet lemak tinggi dapat mempengaruhi komposisi asam lemak pada fosfolipid membran sel limfosit. Asam lemak tersebut dapat mempengaruhi fungsi sistem imun dengan berbagai cara antara lain terjadinya berbagai perubahan dalam fluiditas membran sel, aktifitas beberapa enzim pada membran sel, dan pembentukan senyawa-senyawa penting lainnya yang berperan dalam regulasi sistem imun (*immunoregulating eicosanoids*) (Holman, 1986; Wu D *et al.*, 1999).

Minyak *N. sativa* kaya akan asam lemak tak jenuh, asam linolenat, dan asam stearidonat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa

asam linolenat memiliki khasiat sebagai anti inflamasi dan sebagai imunomodulator. Dalam uji klinik yang dilakukan terhadap 40 sukarelawan lanjut usia sehat yang berumur rata-rata 65 tahun dengan metode acak ganda tersamar, terhadap 40 orang subyek yang terdiri dari kelompok plasebo (20 subjek) dan kelompok uji yang diberikan suplemen *Black currant seed oil* (BCSO) sebanyak 20 orang. Setiap kelompok menerima 6 plasebo atau kapsul BCSO per hari. Setiap kapsul mengandung 750 mg BCSO, dan setiap kapsul plasebo yang terkandung 750 mg minyak kedelai. Hasil uji klinik ini menunjukkan bahwa pemberian minyak *N. sativa* memberikan respon positif terhadap peningkatan sistem imun dan memiliki kemampuan untuk menurunkan produksi prostaglandin E<sub>2</sub> (Wu D *et al.*, 1999).

### **Anti inflamasi**

Ekstrak air *N. sativa* telah diteliti terhadap aktivitas anti inflamasi, analgetik dan antipiretik pada hewan percobaan. Efek anti inflamasi diperlihatkan melalui efek penghambatan udem yang diinduksi karagen dan efek analgesik dengan peningkatan yang signifikan pada reaksi *hot plat* pada mencit dan tidak memperlihatkan efek pireksia pada mencit yang diinduksi ragi (Al-Ghamdi MS, 2001). Ekstrak air *N. sativa* menunjukkan penghambatan terhadap produksi NO (Nitrat Oksida) suatu mediator pro inflamasi dan aksi anti inflamasinya diperantarai melalui mekanisme tersebut (Mahmood MS *et al.*, 2003). Timokinon, konstituen utama pada *N. sativa* juga menunjukkan efek penekanan

terhadap produksi NO oleh makrofag tikus (El-Mahmoudy *et al.*, 2002). Ekstrak air *N. sativa* meningkatkan proliferasi splenosit dan menekan sitokin IL-6, TNF- $\alpha$  dan NO pada kultur isolasi splenosit dan makrofag mencit Balb/C serta meningkatkan aktivitas sel NK terhadap sel tumor (Majdalawiech AF, 2010).

Penelitian terhadap ekstrak air juga dilakukan oleh Michael dkk dengan membandingkan ekstrak air, ekstrak heksan dan ekstrak etanol sebagai hepatoprotektif terhadap kerusakan hati yang diinduksi CCl<sub>4</sub> pada mencit. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak air pada dosis 200 mg/kg dapat mengurangi kerusakan hati yang diinduksi CCl<sub>4</sub> dengan menurunkan sitokin TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan INF- $\alpha$ . Fraksi protein 10 mg/kg menunjukkan efek hepatoprotektif (Michel CG *et al.*, 2010).

Efek analgesik dari minyak *N. sativa* dan timokinon dibuktikan melalui penghambatan jalur siklooksigenase dan 5-lipooksigenase (Swamy & Tan, 2000). El-Gazzar dkk menguji efek anti inflamasi dari timokinon pada mencit yang diinduksi alergi dengan ovalbumin dan hasilnya menunjukkan bahwa timokinon dapat mengurangi inflamasi alergi melalui penghambatan sitokin Th2 dan infiltrasi esinofil kedalam saluran pernafasan (El-Gazzar M *et al.*, 2006).

Aktifitas anti inflamasi ekstrak etanol *N. sativa* diteliti pada kelinci yang telah disensitisasi dengan ovalbumin dan hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol dapat

menurunkan perubahan patologi pada paru serta terjadi peningkatan IL-4 dan IFN melalui pemeriksaan ELISA (Boskabady MH *et al.*, 2011).

### **Toksisitas**

Toksisitas tanaman obat penting untuk diketahui guna mendapatkan data keamanan terapeutik pada manusia. Sayangnya masih sedikit data toksisitas yang diketahui dari biji *N. sativa* dan komponennya. Toksisitas potensial dari minyak biji *N. sativa* diteliti pada mencit dan tikus melalui penentuan LD<sub>50</sub> dan pemeriksaan parameter biokimia, hematologi dan perubahan hispatologi. Nilai LD<sub>50</sub> diperoleh melalui *single dose* (toksisitas akut) pada mencit yaitu 28,8 ml/kg per oral dan 2,06 mL/kg pemberian ip. Toksisitas kronis dipelajari pada tikus yang diberikan dosis oral 2ml/kg BB selama 12 hari. Tidak terjadi perubahan pada level enzim hepatik (ALT, AST dan GSH) dan modifikasi histopatologi pada tikus yang diberi *N. sativa* selama 12 minggu. Namun demikian terjadi penurunan secara signifikan serum kolesterol, trigliserida dan level glukosa dan jumlah leukosit dibandingkan kontrol (Zaoui A *et al.*, 2002). Penelitian toksisitas hepatik sub akut terhadap berbagai ekstrak *N. sativa* telah dilakukan dengan membandingkan antara ekstrak metanol, ekstrak kloroform dan ekstrak air *N. sativa*. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak air pada dosis yang digunakan menyebabkan terjadi perubahan degeneratif sel hati sehingga diduga ekstrak air *N. sativa* bersifat hepatotoksik pada dosis yang digunakan (Vahdati MN *et al.*, 2005).

Uji toksisitas terhadap komponen utama timokinon telah dilakukan oleh Ali AA., dkk dan hasilnya menunjukkan bahwa LD<sub>50</sub> ip 104,7 mg/kgBB mencit dan LD<sub>50</sub> oral 860 mg/kgBB mencit. Sedangkan pada tikus LD<sub>50</sub> ip 57,5 mg/kgBB mencit dan LD<sub>50</sub> oral 794,3 mg/kgBB mencit (Ali AA, 2008). Studi *invitro* timokinon melalui kultur sel telah dilakukan menggunakan kultur sel hepatosit pada tikus. Hasil uji menunjukkan bahwa timokinon meningkatkan laju nekrosis sel pada konsentrasi 2,5-20 µM dan menginduksi geno toksisitas pada konsentrasi > 1,25 µM (Khader M, 2009).

Uji keamanan secara oral dari minyak atsiri dan fixed oil telah dilakukan pada tikus *Sprague Dewley* dengan indikator serologi dan hemologi pada konsentrasi 0,3-4% dan hasilnya seluruh dosis dinyatakan aman untuk digunakan (Tauseef SM *et al.*, 2009).

### **Ekstrak protein**

*N. sativa* sebagai obat tradisional telah banyak digunakan termasuk di Indonesia. Produk *N. sativa* yang dipasarkan umumnya mengandung ekstrak minyak *N. sativa*. Dalam proses produksinya ekstraksi minyak dari bahan bakunya menghasilkan banyak sekali limbah/ampas yang dapat dimanfaatkan untuk pengembangan bahan baku obat. Biasanya baik limbah atau biji *N. sativa* digunakan untuk suplemen makanan ternak (Al-Beitawi & El-Ghousein, 2008; El-Bagir *et al.*, 2006). Ampas *N. sativa* yang telah dipisahkan minyaknya dari biji ini diperkirakan keuntungan memiliki nilai

ekonomis yang besar jika dapat dimanfaatkan. Hal ini disebabkan ampas makanan *N. sativa* mengandung protein yang tinggi (33-84,6%) dan serat (54,5%) (El-Nattat & El-Kady, 2007; Zeweil *et al.*, 2008). Ampas *N. sativa* sebagai hasil samping dari produk minyak yang selama ini hanya digunakan sebagai pakan ternak, untuk itu perlu diteliti lebih lanjut agar dapat dimanfaatkan khususnya dalam bidang pengobatan yang bermanfaat bagi kesehatan manusia. Oleh karena perlu digali pemanfaatan kandungan protein pada ampas *N. Sativa* terutama khasiatnya sebagai imunomodulator dan sebagai anti inflamasi.

Analisis komposisi dan profil protein telah dilakukan terhadap *N. sativa* guna mengetahui komponen aktifnya. Fraksinasi protein biji *N. sativa* dilakukan menggunakan rotofor *IEC Cell* yang dijalankan selama 4 jam pada suhu 4<sup>0</sup>C dan pH 3-10. Analisa protein dengan elektroforesis menggunakan *SDS-Page*. Hasil fraksinasi protein menggunakan rotofor ini memperoleh 20 fraksi dan analisa menggunakan *SDS-Page* diperoleh fraksi protein dengan BM 200-14 kDa (Haq A, 1996). Analisis komponen minyak biji *N. sativa* hasil ekstraksi dengan eter dilakukan menggunakan GC-17A dengan detektor FID dan gas N<sub>2</sub> sebagai pembawa. Sedangkan analisa komponen minyak atsiri yang diperoleh dari hasil destilasi minyak dilakukan menggunakan alat GC/MS, dengan gas pembawa helium. Dari komponen minyak teridentifikasi 8 asam lemak dan komponen utama asam linoleat, asam palmitat dan asam oleat. Dari komponen minyak atsiri



teridentifikasi 32 senyawa dengan konstituen penting adalah limonen dan karvon (Nickavar B *et al.*, 2003).

Analisa komponen minyak atsiri yang diperoleh dengan cara destilasi serbuk *N. sativa* dilakukan menggunakan alat GC/MS, dengan gas pembawa helium. Hasilnya teridentifikasi 9 minyak atsiri dengan komponen utama 2-metil-5(1-metil etil) bicyclo(3.1.0)hex-2-ene (Adamu HM *et al.*, 2010). Penelitian tentang pengaruh temperatur ekstraksi pada produksi minyak terhadap komposisi proksimat, kandungan asam amino dan kandungan mineral dari ampas makanan *N. sativa* juga telah dilakukan. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan diantara komposisi proksimat, kandungan asam amino dan kandungan mineral *N. sativa* pada perbedaan temperatur ekstraksi yang diterapkan. Hanya sedikit nutrien yang dipengaruhi seperti asam amino metionin dan sistein yang menunjukkan perbedaan signifikan diantara temperatur panas dan dingin yang diterapkan yaitu 50<sup>0</sup>-100<sup>0</sup>C (Silvia D *et al.*, 2012).

Diharapkan dengan mengkarakterisasi lebih jauh tentang protein yang terdapat dalam biji *N. sativa* dan menganalisis bioaktivitasnya terhadap potensinya sebagai imunomodulator ataupun sebagai antiinflamasi, dapat dikembangkan menjadi salah satu sumber yang potensial untuk dikembangkan menjadi sediaan yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi dan imunomodulator.

### Sistem penghantaran sediaan protein

Protein yang diekstraksi dari biji *N. sativa* sangat potensial untuk dikembangkan menjadi suatu sediaan untuk dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh manusia. Sesuai dengan sifat fisikokimia senyawa protein maka pada dasarnya suatu protein tidak bisa diformulasi dalam bentuk sediaan oral. Pemberian obat melalui oral, selama ini merupakan cara yang paling banyak dilakukan, namun hal ini tidak bisa dilakukan untuk senyawa peptida atau protein. Hal ini disebabkan karena senyawa protein memiliki bioavailabilitas yang sangat rendah jika diberikan secara oral, terdegradasi oleh enzim-enzim pencernaan, dan penetrasinya yang rendah pada membran intestinal (Mahato *et al.*, 2003; Hamman *et al.*, 2005).

Saluran pencernaan memproduksi cairan lambung yang mengandung HCl yang menyebabkan pH lambung menjadi bersifat asam (pH = 1.5 – 3.5) yang menginduksi penguraian protein menjadi asam amino, dipeptida, dan tripeptida. Pepsin merupakan enzim yang pertama kali mencerna protein. Di lambung protein terikat pada sisi aktif dari pepsin sehingga memotong rantai protein menjadi ukuran yang lebih kecil. Aktivitas enzim paling optimal pada pH asam. Apabila enzim masuk ke dalam deodenum (pH = 6), maka enzim akan non aktif. Perubahan pH ini dapat mempengaruhi proses degradasi protein atau peptida. Di bagian usus lainnya masih terdapat beberapa jenis enzim yang dapat mempengaruhi stabilitas dari

preparat protein, antara lain endopeptidase, eksopeptidase, tripsin, dan amonipeptidase. Kondisi lingkungan gastrointestinal inilah yang penting untuk diperhatikan apabila akan dikembangkan suatu penghantaran protein melalui pemberian secara oral (Bai & Amidon, 1992; Woodley, 1994; Yun *et al.*, 2013).

Untuk mengatasi hambatan stabilitas dan penetrasi senyawa protein pada pemberian secara oral tersebut, berbagai teknologi penghantaran senyawa protein selain melalui parenteral kini telah banyak dikembangkan (Morishita & Peppas, 2006; Pisal *et al.*, 2010; Rahimnejad *et al.*, 2009; Shaji & Patole, 2008; Yun *et al.*, 2013).

Untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa protein, pengembangan sistem penghantaran protein peroral dapat dilakukan dengan beberapa pendekatan antara lain adalah: (i). melakukan modifikasi sifat-sifat fisikokimia (lipofilisitas, kerentanan terhadap enzim) dari senyawa protein/makromolekul; (ii). menambahkan gugus fungsional pada senyawa protein, misalnya untuk pengenalan reseptor tertentu atau yang dapat mempengaruhi permeabilitas sel; dan (iii). menggunakan sistem penghantaran yang efisien dari senyawa protein (Morishita & Peppas, 2006).

Umumnya strategi pengembangan sediaan farmasi yang mengandung protein dihantarkan melalui sistem pembawa tertentu, menambahkan inhibitor protease,

menambahkan suatu *enhancer*, dan menggunakan polimer mukoadesif. Sistem mukoadesif ini diharapkan dapat meningkatkan penyerapan senyawa protein yang rentan terhadap enzim protease (Junginger, 1999; Bernkop-Schnurch & Clausen AE, 2002; Yun *et al.*, 2013).

Sistem polimer mukoadesif ini cukup menjanjikan untuk penghantaran senyawa protein. Sifat mukoadesif dapat memperbaiki kontak langsung senyawa protein dengan mukosa dan mencegah metabolisme pra-sistemik dari protein melalui gastrointestinal. Selain itu polimer mukoadesif dapat menempel pada lapisan musin pada mukosa sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas protein dan peptida (Ram IM *et al.*, 2003). Sebagian besar polimer mukoadesif yang telah dikembangkan terdiri dari derivat asam poliakrilat atau selulosa. Beberapa diantaranya adalah karbopol, polikarbofil, poliakrilat, poli (asam metilvinileter-co-metacrilat), poli (2-hidroksietil metakrilat), poli (metakrilat), poli (alkilsianoakrilat), poli(isoheksil-sianoakrilat), dan poli (isobutilsianoakrilat). Sedangkan polimer yang berasal dari derivat selulosa antara lain adalah karboksimetil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa, sodium karboksimetil selulosa, metilselulosa, metilhidroksietil selulosa, kitosan, polivinil pirolidon, dan polivinil alkohol (Shaji & Patole, 2008).

Sistem pembawa (*delivery carrier system*) dapat melindungi protein/makromolekul



dari aktivitas enzim dan lingkungan gastrointestinal. Partikel pembawa ini dapat berpenetrasi dengan baik melalui sel epitel usus atau melalui jaringan limfoid yang terdapat pada lapisan *Peyer's patches*, tanpa memerlukan senyawa pembantu (*enhancer*). Berbagai bentuk senyawa polimer sistem penghantaran telah diteliti dan digunakan untuk penghantaran secara oral berbagai senyawa protein, antara lain: hidrogel, nanopartikel, mikrosfir, dan sistem penghantaran berbasis lemak seperti, mikroemulsi, liposom, dan nanopartikel lemak padat. Kombinasi antara liposom dengan polimer mukoadesif dapat meningkatkan absorpsi makromolekul yang hidrofilik pada intestinal (Morishita & Peppas, 2006).

Saat ini upaya pengembangan sistem penghantaran senyawa protein yang paling banyak dilakukan adalah pengembangan berbasis nanoteknologi untuk membuat nanopartikel sebagai penghantar. Tujuan utama dalam sistem penghantaran nanopartikel ini adalah untuk merekayasa ukuran partikel, merekayasa sifat permukaan dan kinetika farmakologis dari senyawa aktif untuk mencapai situs spesifik tempat aksi obat agar dicapai efek terapeutik yang optimal (Jahanshahi *et al.*, 2005; Soppimath *et al.*, 2001).

Beberapa keuntungan dalam menggunakan sistem penghantaran nanopartikel adalah (Mohanraj & Chen, 2006):

1. Ukuran partikel dari nanopartikel dapat dengan mudah dimanipulasi untuk mencapai sasaran tempat aksinya.
2. Nanopartikel dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat yang terkendali, sehingga dapat meningkatkan efikasi terapi.
3. Pelepasan obat terkendali dan degradasi partikel dapat dengan mudah direkayasa dengan cara pemilihan matriks yang sesuai dengan tujuan penghantaran obat.
4. Dapat digunakan untuk sistem penghantaran tepat sasaran sehingga obat bekerja pada situs aksi spesifik yang diinginkan, dengan menempelkan gugus ligan yang spesifik pada permukaan nanopartikel.
5. Sistem nanopartikel dapat digunakan untuk berbagai cara penghantaran termasuk secara oral, nasal, parenteral dan intra okular.
6. Sistem nanopartikel dapat melalui membran sel dan protein yang berada dalam matriks nanopartikel akan terlindung dari enzim yang dapat mendegradasi protein.

Belakangan ini telah dikembangkan sistem penghantaran nanopartikel tepat sasaran. Modifikasi nanopartikel dengan cara menggabung dengan molekul target yang ada dipermukaan sel dapat meningkatkan efisiensi pemberian nanopartikel secara oral. Nanopartikel harus dapat berinteraksi dengan baik dengan permukaan jaringan epitel sasaran. Konyugasi antarananopartikel dengan ligan spesifik yang dapat mengenali reseptor, ataupun dengan cara menggabungkan nanopartikel dengan monoklonal antibodi yang mampu mengenali reseptor spesifiknya

yang ada dipermukaan sel target, sehingga dapat menghantarkan senyawa protein yang berada dalam matriks nanopartikel untuk sampai pada sasaran yang tepat. Dewasa ini telah dikembangkan berbagai jenis ligan spesifik yang dapat menghantar senyawa protein secara tepat sasaran melalui teknologi rekayasa nanopartikel (Hussain, 2000).

## KESIMPULAN

*N. sativa* L. telah lama dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Dalam produksinya menghasilkan limbah industri yang kaya akan kandungan protein. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa *N. Sativa* berkhasiat untuk meningkatkan sistem imunitas tubuh manusia. Penelitian tentang bioaktivitas protein yang diisolasi dari biji *N. sativa* sebagai imunomodulator ataupun sebagai antiinflamasi masih perlu terus dilakukan. Sebagai senyawa yang akan terdegradasi apabila akan diberikan secara oral, maka penelitian tentang sistem penghantarannya, merupakan suatu hal yang menarik untuk dikembangkan.

## DAFTAR ACUAN

- Adamu, H.M., *et al.* (2010). Identification of Essential Oil Components from *Nigella sativa* Seed by Gas Chromatography Mass Spectroscopy. *Pakistan Journal of Nutrition*, 9(10), 966-967.
- Al-Beitawi, N., & El-Ghousein, S.S. (2008). Effect of feeding Different Levels of *Nigella sativa* L. Sedds (Black cumin) on Performance Blood Constituent and Carcass Characteristics of broiler Chicks. *International Journal of Poultry Science*, 7, 715-721.
- Al Ghamdi, M.S. (2001). The Anti Inflammatory Analgesic and Antipyretic Activity of *Nigella sativa*. *Journal Ethnopharmacol*, 76, 45-48.
- Al-Naqeep, G.N., *et al.* (2009). Nutrients Composition and Minerals Content of Three Different Samples of *Nigella sativa* L. Cultivated in Yemen. *Asian Journal of Biological Sciences*, 2, 43-48.
- Ali, A.A. (2008). Oral and Intraperitoneal LD<sub>50</sub> of Thymoquinone an Active Principle of *Nigella sativa* in Mice and Rats. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 20(2), 25-27.
- Bai, J.P.F., & Amidon, G.L. (1992). Structural Specificity of Mucosal-Cell Transport and Metabolism of Peptide Drugs: Implication for Oral Peptide Drug Delivery. *Pharmaceutical Research*, 9, 969-978.
- Bernkop-Schnurch, A., & Clausen, A.E. (2002). Bio membrane permeability of peptides: Strategies to improve their mucosal uptake. *Mini Review in Medicinal Chemistry*, 2, 295-305.
- Boskabady, M.H., *et al.* (2011). Potential Immunomodulation effect of The Extract of *Nigella sativa* on Ovalbumin Sensitized Guinea Pigs. *Biomed and Biotechnology*, 12(3), 201-209.
- El-Bagir, N.M., *et al.* (2006). Lipid Composition of Egg Yolk and Serum in

- Laying Hens Fed Diets Containing Black Cumin (*Nigella sativa*). *International Journal of Poultry Science*, 5, 574-578.
- El-Gazzar, M., et al. (2006). Anti Inflammatory Effect of Thymoquinone in a Mouse Model of Allergic Lung Inflammation. *International Immunopharmacology*, 6(7), 1135-1142.
- El Kadi, M., Kandil, O., & Tabuni, A.M. (1990). *Nigella sativa* and Cell Mediated Immunity. *Arch Aids Res*, 1, 232-235.
- El-Mahmoudy, A., et al. (2002). Thymoquinone suppresses Expression of inducible Nitric Oxide Synthase in rat Macrophages. *International Immunopharmacology*, 2(11), 1603-1611.
- El-Nattat, W., & El-Kady, R. (2007). Effect of Different Medicinal Plant Seeds Residues on The Nutritional and Reproductive Performance of Adult Male Rabbits. *International Journal of Agricultural and Biological*, 9, 479-485.
- Ghonime, M., et al. (2011). Evaluation of Immunomodulatory Effect of Three Herbal Plants Growing in Egypt. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 33(1), 141-145.
- Hailat, N., et al. (1998). Effects of *Nigella sativa* Extract on Antibody response of Rats Vaccinated with Brucella Vaccine (Rev-1). *Pharmaceutical Biology*, 36(3), 217-221.
- Hamman, J.H., et al. (2005). Oral delivery of peptide drugs. *Bio Drugs*, 19, 165-177.
- Haq, A., et al. (1995). *Nigella sativa*: Effect on Human Lymphocytes and Polymorphonuclear Leukocyte Phagocytic Activity. *Immunopharmacology*, 30(2), 147-155.
- Haq, A. (1996). Fractionation of Black Seed (*Nigella sativa* L.) Protein by using Rotofor. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 19(4), 593-599.
- Haq, A., Lobo, P.I., Al-Tufail, M., Rama N.R., & Al-Sedairy, S.T. (1999). Immunomodulatory Effect of *Nigella sativa* protein Fractionated by Ion Exchange Chromatography. *International Journal of Immunopharmacology*, 21(4), 283-295.
- Hussain, N. (2000). Ligand-mediated tissue specific drug delivery, *Adv. Drug Delivery Reviews*, 43, 95-100.
- Holman, R.T. (1986). Control of polyunsaturated acids in tissue lipids. *The Journal of the American College of Nutrition*, 5, 183-211.
- Hussain, N. (2000). Ligand-mediated tissue specific drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 95-100.
- Islam, S.K.N., et al. (2004). Immunosuppressive and Cytotoxic Properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research*, 18(5), 395-398.
- Junginger, H.E. (1990). Bioadhesive polymer systems for peptide delivery. *Acta Pharmaceutical. Technology*, 36, 110-126.
- Jahanshahi, M., Zhang, Z., & Lyddiatt, A. (2005). Subtractive chromatography for purification and recovery of nanobioproducts. *I EE Proc Nanobiotechnol*, 152(3), 121-126.
- Khader, M., et al. (2009). In Vivo Toxicological

- Properties of Thymoquinone. *Food and Chemical Toxicology*, 47(1), 129-33.
- Khasanah, N. (2009). Pengaruh Pemberian Ekstrak *Nigella sativa* terhadap Respon Proliferasi Limfosit Limfa Mencit Balb/C yang diinfeksi *S. Typhimurium*. Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Mahato, R.I., *et al.* (2003). Emerging trends in oral delivery of peptide and proteins. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 20, 153–214.
- Manu, K.A., & Kuttan, G.(2009). Immunomodulatory Activities of Punarnavine an Alkaloid from *Boerhaavia diffusa*. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 31(3), 377-873.
- Mahmood, M.S., *et al.* (2003). The In Vitro Effect of Aqueous Extract of *Nigella sativa* Seeds on Nitric Oxide Production. *Phytotherapy Research*, 17(8), 921-924.
- Majdalawiech, A.F. (2010). *Nigella sativa* Modulates Splenocyte Proliferation, Th1/Th2 Cytokine Profile macrophage Function and NK Anti Tumor Activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(2), 268-275.
- Michel, C.G., *et al.* (2010). Phytochemical and Biological Investigation of The Extract of *Nigella sativa* L.seed Waste. *Drug Testing and Analysis*, 3(4), 245-254.
- Morishita, M., & Peppas, N.A. (2006). Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery. *Drug Discovery Today*, 11, 905-910.
- Mohanraj, V., & Chen, Y. (2006). Nanoparticles a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5, 561–573.
- Nickavar, B., *et al.* (2003). Chemical Composition of The Fixed and Volatile Oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Z. Naturforsch C*, 58, 629-631.
- Pisal, D.S., Kosloski, M.P., & Balu-Iyer, S.V. (2010). Delivery of therapeutic protein. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(6), 2557–2575.
- Rahimnejad, M., Mokhtarian, N., & Ghasemi, M. (2009). Production of protein nanoparticles for food and drug delivery system. *African Journal of Biotechnology*, 8(19), 4738-4743.
- Ram, I.M., Ajit, S.N., Laura, T., & Duane, D.M. (2003). Emerging trends in oral delivery of peptide and protein drugs. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 20, 153–214.
- Sari, A.I.P. (2009). Pengaruh Pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap Produksi NO Makrofag Mencit Balb/C yang diinduksi *Salmonella typhimurium*. Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Shaji, J., & Patole. (2008). Protein and Peptide Drug Delivery: Oral Approaches. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*, 70(3), 269–277.
- Suhatri., & Aldi, Y. (2010). Aktifitas Ekstrak Etanol *Nigella sativa* terhadap Titer Antibodi dan Jumlah Sel Leukosit pada Mencit Putih Jantan. *Scientia*, 1(1), 35-

- 41.
- Sarker, M.R.(2011). In Vitro Enhancement of Polyclonal IgM Production by Ethanolic Extract of NS Seeds in Whole Spleen Cells of Female Balb/C Mice. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 14(1), 73-77.
- Silvia, D., Farah Masturah M., Tajul Aris Y., Wan Nadiah, W.A., & Bhat, R. (2012). The Effects of Different Extraction Temperatures of the Screw Press on Proximate Compositions, Amino Acid Contents and Mineral Contents of *Nigella sativa* Meal. *American Journal Food Technology*, 7(4), 180-191.
- Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni, A.R., & Rudzinski, W.E. (2001). Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *Journal Control Release*, 70, 1–20.
- Swamy, S.M.K., & Tan, B.K.H.(2000). Cytotoxic and Immunopotentiating Effects of Ethanolic Extract of *Nigella sativa* Seeds. *Journal Ethnopharmacology*, 70, 1-7.
- Tasawar, Z., *et al.* (2011). The Effects of *Nigella sativa* (Kalonji) on Lipid Profile in patients with Stable Coronary Artery Disease in Multan, Pakistan. *Pakistan Journal of Nutrition*, 10, 162-167.
- Tauseef, S.M., *et al.* (2009). Safety Assessment of Black Cumin Fixed and Essential Oil in Normal Sprague Dewley rats: Serological and hematological Indices. *Food Chemistry Toxicology*, 47(11), 2768-2775.
- Vahdati, M.N., *et al.* (2005). An Investigation on LD<sub>50</sub> and Sub Acute Hepatic Toxicity of *Nigella sativa* Seeds Extract in Mice. *Pharmazie*, 60(7), 544-547.
- Wu, D., *et al.* (1999). Effect of Dietary Supplementation with Black Current Seed Oil on The Immune Response of Healthy Elderly subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(4), 536-543.
- Woodley, J.F. (1994). Enzymatic barriers for GI peptide and protein delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 11, 61–95.
- Yun, Y., Cho, Y.W., & Park, K. (2013). Nanoparticles for oral delivery: Targeted nanoparticles with peptidic ligands for oral protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(6), 822–832.
- Zaoui, A., *et al.* (2002). Acute and Chronic Toxicity of *Nigella sativa* Fixed oil. *Phytomedicine*, 9(1), 69-74.
- Zeweill, H.S., *et al.* (2008). Evaluation of Substituting *Nigella* Seed Meal as Source of protein for Soybean Meal in Diets of New Zealand White Rabbits. *Nutrition Digestive Physiology*, 863-867.