

Pengaruh Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L) terhadap Kadar Interleukin-4

Effect of Black Cumin Seed Oil (*Nigella sativa* L) on Interleukin-4 Level

Tantri Rachmayani¹, Akrom^{1,*}, Titiek Hidayati²

¹ Universitas Ahmad Dahlan, Jl. Prof.DR. Soepomo Sh, Warungboto Yogyakarta, 55164, Indonesia

² Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Jl. Brawijaya, Geblagan, Tamantirto, Kasihan Bantul Yogyakarta 5518, Indonesia

*Email korespondensi: akrom@pharm.uad.ac.id

Abstrak

Jintan hitam memiliki berbagai zat berkhasiat, salah satunya adalah thymoquinon sebagai immunodulator, peran-nya terhadap Interleukin-4 dengan subjek uji klinis fase 2 sebagai sitokin anti-inflamasi yaitu dengan menghambat prostaglandin tipe E2 dari asam arakidonat melalui hambatan induksi terhadap *cyclooxygenase-2*. Bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh dari Minyak Biji Jinten Hitam dalam meningkatkan kadar Interleukin-4. Merupakan penelitian Randomized Clinical Trial sebanyak 39 partisipan sehat perokok aktif dengan usia ≥ 18 tahun. Dibagi 4 kelompok, yaitu Kelompok 1 diberikan plasebo 3 \times 1 kapsul/hari, kelompok 2, 3, dan 4 diberikan Minyak Biji Jinten Hitam 3 \times 1, 3 \times 2, dan 3 \times 3 kapsul/hari yang diberikan selama 30 hari. Persentase IL-4 menggunakan metode ELISA. Hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan metode *One Way Anova*, dengan nilai-p secara berurutan (0,281 dan 0,860) $> 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang tidak bermakna antar tiap kelompok perlakuan. Berdasarkan nilai rata-rata persentase Interleukin-4, terjadi peningkatan pada kelompok perlakuan MBJH 3 \times 1 kapsul/hari sebesar 16,566% dibandingkan kelompok plasebo 3 \times 1 kapsul/hari sebesar 13,995%.

Kata Kunci: Minyak Biji Jinten Hitam, Interleukin-4, perokok aktif

Abstract

Black cumin has a variety of efficacious substances, one of which is thymoquinon as an immunodulator, its role against Interleukin-4 with the subject of phase 2 clinical trials as an anti-inflammatory cytokine that is by inhibiting prostaglandin type E2 from arachidonic acid through induction resistance to *cyclooxygenase-2*. Aim to find out how the effect of Black Cumin Seed Oil in

increasing levels of Interleukin-4. Randomized Clinical Trial study of 39 healthy participants of active smokers with the age of >18 years. Divided into 4 groups, namely Group 1 given placebo 3×1 capsules/day, group 2, 3, and 4 given Black Cumin Seed Oil 3×1, 3×2, and 3×3 capsules/day given for 30 days. Percentage il-4 using ELISA method. The results were analyzed using the One Way Anova method, with consecutive p-values (0.281 and 0.860) > 0.05 meaning there were meaningless differences between each treatment group. Based on the average percentage value of Interleukin-4, there was an increase in the MBJH treatment group of 3×1 capsules/day by 16,566% compared to the placebo group of 3×1 capsules/day by 13.995%.

Keywords: Black Cumin Seed Oil, Interleukin-4, active smokers

Submitted: 27 Juli 2021

Accepted: 13 Desember 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i6.744>

1 Pendahuluan

Pada perokok aktif setidaknya sebanyak 60 zat karsinogen yang berdampak pada jaringan epitel yang berpotensi terjadinya kerusakan pada DNA, bronkus dan sel epitel paru [1]. Lebih dari 6 juta orang per tahun meninggal akibat penggunaan rokok di seluruh dunia [2]. Senyawa yang terdapat dalam asap rokok tidak terbatas pada karbon monoksida, nikotin, nitrogen dioksida, dan kadmium [3]. Senyawa yang paling umum terdapat pada rokok adalah nikotin, 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA), formaldehida, amonia, tar, nitrogen dioksida [1]. Nikotin hasil dari pembakaran tembakau (asap rokok), menghasilkan peningkatan permeabilitas, produksi lendir berlebih, gangguan pembersihan mukosiliar, peningkatan pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi, peningkatan recruitment makrofag dan neutrofil serta gangguan keseimbangan limfosit terhadap Th₂ [4]

Asap rokok memberikan efek sitotoksik, proinflamatori dan antiinflamasi pada sel epitel yang mengarah pada peningkatan produksi oksigen reaktif (ROS), peningkatan jumlah neutrofil dan sel-sel dendritik turunan monosit serta peningkatan sel-sel imunoreaktif. Peningkatan sel-sel dendritik turunan monosit tersebut yang mendorong peradangan Th₂[5]. Kandungan asap rokok dapat mempengaruhi sistem imun bawaan dan adaptif diantaranya sel T-helper (Th₁/Th₂/Th₁₇), CD₄, CD₂₅, CD₈, dendritic cell, makrofag dan sel NK[6]. Pada

perokok aktif terjadi peningkatan CD₈ tetapi terjadi penurunan pada CD₄ yang berdampak pada penurunan antibodi [7]. Paparan asap rokok yang terjadi secara terus menerus akan berdampak pada keseimbangan antara sel T dan CD₄ Th₁ dan Th₂ di paru yang mengakibatkan berkurangnya Th₁ dan memperomosisikan respon imun tipe Th₂ yaitu dengan meningkatkan respon Th₂ CD₄+ IL-4 di paru yang menunjukkan perubahan spesifik dalam polarisasi sel T di paru [8].

Jinten hitam (*Nigella sativa* L) memiliki berbagai zat berkhasiat, salah satunya adalah thymoquinon (TQ). Minyak atsiri (tymoquinon) yang terkandung dalam Minyak Biji Jinten Hitam terbukti memiliki efek anti-inflamasi dengan menurunkan aktivitas sekresi sitokin pro-inflamasi oleh cluster of differentiation number 4 T helper subset 2 (CD₄Th₂) [9]. Sebelumnya telah dilakukan penelitian, didapatkan hasil dimana pemberian minyak biji jinten hitam dengan dosis 3 ml/hari selama 20 hari terbukti dapat menurunkan kadar IL-4 pada pasien dengan sindrom metabolik yang dalam hal ini termasuk dalam Uji Klinik Fase 2. Pada penelitian yang dilakukan di Puskesmas Jetis 1 pada pasien dengan sindrom metabolik tersebut terdapat respon inflamasi di dalam tubuh yang dikontrol oleh sitokin anti-inflamasi yaitu interleukin-4 (IL-4) termasuk juga IL-10, IL-13, dan TGFβ. Peran IL-4 sebagai sitokin anti-inflamasi yaitu dengan menghambat terjadinya proliferasi dan diferensiasi limfosit T yang berdampak kondisi tubuh yang stabil sehingga

tidak ditemukan inflamasi yang sedang terjadi [10].

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari Form Informed consent, CRF (digunakan untuk memperoleh data primer dan sekunder berupa identitas pasien, kebiasaan merokok, riwayat penyakit, riwayat medis saat ini dan lainnya), timbangan BB, tensimeter, termometer, pengukur lingkar badan, tinggi badan, seperangkat alat ELISA (*Enzym-linked Immunosorbent Assay*). Sedangkan bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kapsul lunak yang berisi MBJH yang terstandarisasi GMP.

2.2 Pelaksanaan penelitian

Tahapan pelaksanaan di lapangan adalah sebagai berikut: (a) memilih calon yang akan dijadikan subjek penelitian (b) memilih kandidat yang sesuai dengan kriteria inklusi dengan menjelaskan tujuan penelitian dan calon diminta untuk mengisi lembar inform consent sebagai bukti peserta setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini (c) subjek yang bersedia menjadi sukarelawan diminta untuk mengukur tekanan darah, denyut nadi, suhu tubuh, lingkar perut, berat badan dan tinggi badan untuk menentukan indeks massa tubuh (d) pengisian crf dilakukan setiap pemantauan 2x dalam satu minggu selama satu bulan untuk mendapatkan data primer dan sekunder (e) hari ke-31 subjek yang dikumpulkan untuk pengambilan darah (f) darah yang telah diambil dan kemudian dilakukan tes darah lengkap di Rumah Sakit Nur Hidayah dan analisis kadar IL-4 menggunakan ELISA (*Enzym-linked Immunosorbent Assay*) yang dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada. Setelah di dapatkan data, kemudian di analisis menggunakan metode One Way ANOVA untuk melihat kadar Interleukin-4.

2.3 Analisis Data

2.3.1 Analisa Univariat

Analisis Univariat disini bertujuan untuk mendiskripsikan karakteristik masing-masing variabel penelitian yang terdiri dari usia, jenis kelamin, status menikah, pendidikan, pekerjaan, tekanan darah, GDS, lama merokok, jumlah konsumsi rokok, konsumsi karbohidrat dan konsumsi lemak di wilayah kerja Puskesmas Jetis 1 Bantul. Data ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi (jumlah dan presentase) dan deskriptif (jumlah dan rata-rata) dengan menggunakan analisis statistik *frequencies dan descriptives* [11]

2.3.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan teknik analisis untuk menguji ada tidaknya pengaruh variabel dependen dan independen. Yang termasuk uji bivariat adalah uji komparatif. Uji komparatif digunakan untuk menganalisis mean (rata-rata) lebih dari dua kelompok. Uji komparatif pada penelitian ini digunakan Uji One Way Anova (parametric). Sebelum dilakukan pengujian, data terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Sample pada penelitian ini sebanyak 39 partisipan sehingga uji normalitas yang digunakan *Shapiro Wilk (cari perbedaan)*, sedangkan uji homogenitas dengan *Levene's test (cari perbedaan)*. Data dikatakan terdistribusi normal dan homogen apabila nilai $p > 0,05$ [11].

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain Randomized Controlled Trial (RCT). Variabel independen dalam penelitian ini adalah MBJH (Minyak Biji Jinten Hitam), sedangkan variabel dependennya adalah kadar Interleukin-4. Penelitian ini dilakukan di wilayah kerja Puskesmas Bantul Jetis 1, di Yogyakarta sejak September 2019 hingga Oktober 2019. Populasi dalam penelitian ini adalah pria dan perokok dewasa yang sehat. Populasi yang terjangkau meliputi relawan sehat, perokok aktif dan berada di wilayah kerja sekitar Puskesmas Utama (PHC) Jetis 1 di Bantul, Yogyakarta. Teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan metode purposive sampling, di mana para peneliti menentukan sampel berdasarkan kriteria yang ditentukan. Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia telah mengeluarkan panduan jumlah mata pelajaran untuk uji klinis tahap 1, yang

berjumlah sekitar 20-50 relawan. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pria dewasa yang sehat, berusia > 18 tahun, perokok aktif dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani inform consent yang diinformasikan oleh peneliti. Calon subjek yang telah dipilih melalui kriteria inklusi akan dikeluarkan dari subjek penelitian jika subjek memiliki riwayat penyakit kronis, memiliki reaksi alergi setelah pemberian MBJH, subjek tidak berpartisipasi sampai akhir penelitian dan juga tidak bersedia hadir pada hari ke-31 untuk proses pengambilan darah. Subjek yang memenuhi kriteria dibagi menjadi 4 kelompok dimana subjek menerima kapsul MBJH dengan 3 peringkat dosis dan plasebo 3x1 selama 30 hari. Untuk memantau kondisi kesehatan dan memantau efek samping setelah mengkonsumsi kapsul MBJH dilakukan setiap hari melalui smartphone. Setiap tiga hari kunjungan rumah dilakukan untuk menghitung kapsul MBJH yang tersisa dan mengukur tanda-tanda vital.

3 Hasil dan Pembahasan

Wilayah kerja Puskesmas Jetis 1 Bantul yang dijadikan area penelitian adalah Desa Trimulyo lebih tepatnya berada di Dusun

Blawong 1 dan Sindet yang berada di Kecamatan Jetis. Dimana pada wilayah kerja tersebut terdapat 2 desa, yaitu Desa Trimulyo yang terdiri dari 12 Dusun dan Desa Sumberagung yang terdiri dari 17 Dusun. Pemilihan desa yang dijadikan area penelitian berdasarkan data yang dimiliki Puskesmas Jetis 1 Bantul yang memiliki prevalensi merokok lebih tinggi. Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2019 – Oktober 2019.

Partisipan sehat yang berpartisipasi pada penelitian ini merupakan perokok aktif dengan usia >18 tahun. Jumlah partisipan sehat yang berpartisipasi dari awal hingga akhir penelitian sebanyak 39 partisipan yang terbagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok 1 yang merupakan kelompok kontrol terdiri dari 9 partisipan, kelompok 2,3 dan 4 merupakan kelompok intervensi pemberian MBJH terdiri dari 11, 10, 9 partisipan. Pemberian MBJH pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat pada partisipan sehat dan dapat digunakan dalam aplikasi klinis untuk meningkatkan respon imun pada perokok aktif. Karakteristik partisipan terdiri dari usia, lama merokok (tahun), jumlah konsumsi rokok (batang/hari), dan tekanan darah. Tabel 1 menggambarkan karakteristik partisipan sehat dalam penelitian ini.

Tabel 1. Karakteristik perilaku merokok partisipan di Wilayah Kerja Puskesmas Jetis 1 Bantul periode September – Oktober 2019.

No	Kelompok Perlakuan	Karakteristik			
		Lama merokok (tahun)	Jumlah konsumsi rokok (batang/hari)	Usia	Tekanan Darah (mmHg)
1	Placebo 3x1 kapsul/hari	15,89 ± 8,84	9,89 ± 10,45	39,44± 6,75	141/92 ± 23/16
2	MBJH 3x1 kapsul/hari	20,64 ± 13,40	10,55 ± 5,26	41,55± 12,32	138/87 ± 18/9
3	MBJH 3x2 kapsul/hari	14,80 ± 11,97	7,6 ± 4,25	36,4± 15,23	143/91 ± 30/15
4	MBJH 3x3 kapsul/hari	20,56 ± 15,33	11,56 ± 7,72	41,11±14,63	135/80 ± 10/7
	Rata-rata	18,03 ± 12,43	9,87 ± 7,02	39,64± 12,41	139/87 ± 21/13
	Sig (2-tailed)	0,632	0,661	0,798	0,524

Usia rata-rata pada penelitian ini antar tiap kelompok perlakuan yaitu 40 tahun, dengan rata-rata usia pada kelompok perlakuan placebo 3x1 kapsul/hari 39 tahun, MBJH 3x1 kapsul/hari 42 tahun, MBJH 3x2 kapsul/hari 36 tahun dan MBJH 3x3 kapsul/hari 41 tahun. Tetapi perbedaan rata-rata usia tersebut tidak berbeda bermakna yang ditandai dengan nilai-p 0,798 > 0,05. Umur minimal pada penelitian ini adalah 19 tahun. Pada penelitian

ini digunakan minimal usia > 18 tahun, mengingat pada usia tersebut merupakan usia produktif yang memiliki aktivitas yang tinggi sehingga beresiko untuk terkena paparan baik dari lingkungan sosial maupun lingkungan kerja yang nantinya akan mempengaruhi perilaku merokok [12]

Usia disini merupakan salah satu variabel yang dapat mempengaruhi perilaku seseorang dan semakin bertambahnya usia seseorang

semakin dalam mengambil sikap dan perilaku [13]. Penelitian tersebut didukung oleh penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menunjukkan bahwa persentase perokok tertinggi terdapat pada kelompok umur >25 tahun sebanyak 63,29% yang disebabkan kelompok umur produktif [12]. Usia juga dapat mempengaruhi sistem imun, dimana persentase limfosit pada leukosit akan menurun dengan seiring bertambahnya usia. Lebih tepatnya terjadi penurunan persentase limfosit T, tetapi persentase sel CD₄ dan CD₈ cenderung stabil. Peningkatan bertahap pada sel T helper dengan bertambahnya usia, yang menandakan dengan meningkatkan sel T helper akan merangsang sitokin proinflamasi yang artinya apabila terpapar radikal bebas makan tubuh akan lebih sensitiv untuk merespon [14].

Berdasarkan hasil yang di dapatkan dalam penelitian ini, hasil perbedaan lama merokok antar tiap kelompok perlakuan, yaitu pada kelompok Placebo 3×1 kapsul/hari 16 tahun, MBJH 3×1 kapsul/hari 21 tahun, MBJH 3×2 kapsul/hari 15 tahun dan kelompok MBJH 3×3 kapsul/hari selama 21 tahun. Secara garis besar pada partisipan sehat yang merupakan perokok aktif telah berperilaku merokok selama 18 tahun. Walaupun demikian perbedaan lama merokok antar kelompok tersebut tidaklah signifikan yang ditandai dengan nilai -p 0,632 > 0,05. Merokok menghasilkan asap yang mengandung berbagai macam zat berbahaya diantaranya radikal bebas yang berdampak pada terjadinya stress oksidatif dan memperngaruhi sistem imun adaptif salah satunya sel T-helper , khususnya T-helper2 yang difokuskan pada pengukuran ekspresi IL-4 [15]

Rata-rata jumlah rokok yang dikonsumsi pada penelitian ini adalah 10 batang/hari, dengan perbedaan jumlah rokok yang dikonsumsi antar tiap kelompok perlakuan secara berurutan 10 batang/hari, 11 batang/hari, 8 rokok/hari, dan 12 batang/hari. Tetapi perbedaan tersebut tidaklah signifikan yang dapat dibuktikan dengan nilai -p 0,661 > 0,05. Pada perokok aktif ringan (4-7 batang/hari) memiliki paparan tembakau lebih rendah 70% dibandingkan perokok berat (23 batang/hari) [16]. Pria dewasa yang mengkonsumsi 6-9 batang/hari memiliki resiko infark miokard lebih besar dibandingkan yang bukan perokok [17]. Sedangkan pria dengan usia 47 hingga 55 tahun yang memiliki

kebiasaan merokok 1-4 batang/hari memiliki prevalensi kejadian jantung selama 12 tahun periode sebanyak 11% dibandingkan dengan 3,7% bukan perokok [18].

Hasil rata-rata kondisi tekanan darah partisipan sehat adalah 139/87 mmHg. Dengan perbedaan tekanan darah antar tiap kelompok perlakuan secara berurutan 141/92 mmHg, 138/87 mmHg, 143/91 mmHg, dan 135/80 mmHg. Terdapat perbedaan tekanan darah antar tiap kelompok perlakuan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna yang dibuktikan dengan nilai -p 0,524 > 0,05. Berdasarkan hasil tersebut dapat diartikan bahwa partisipan tersebut sehat dan sama antar tiap kelompok perlakuan. Menurut penelitian yang telah dilakukan terhadap pemberian jinten hitam 1000 mg dua kali sehari selama 50 haripada kelompok perlakuan menghasilkan penurunan tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD) secara signifikan dengan nilai -p secara berurutan 0,005 dan 0,04 dibandingkan pada kelompok kontrol pemberian placebo dengan nilai -p 0,21 dan 0,4 [19].

Tabel 2. Hasil Analisis Kadar Trigliserida dan IL- 4 pada partisipan sehat di Wilayah Kerja Puskesmas Jetis 1 Bantul periode September – Oktober 2019.

No	Kelompok perlakuan	N	Rata-rata IL-4±SD
1	Placebo 3×1 kapsul/hari (kontrol)	9	13,995±3,62
2	MBJH 3×1 kapsul/hari	11	16,566±2,47
3	MBJH 3×2 kapsul/hAari	10	15,127±3,52
4	MBJH 3×3 kapsul.hari	9	13,985±3,42
Sig - (1-tailed)			0,281

The analysis of bivariate using *one-way ANOVA*
If p<0.05 there was a significant difference

Hasil pemeriksaan kadar IL-4 pada partisipan sehat yang merupakan perokok aktif yang mendapatkan kapsul MBJH dengan 3 varian dosis dan placebo selama 30 hari yang dianalisis menggunakan metode *One Way ANOVA* seperti pada tabel 2. Hasil analisis tersebut di dapatkan hasil kadar IL-4 pada kelompok placebo, MBJH 3×1 kapsul/hari, MBJH 3×2 kapsul/hari, dan MBJH 3×3 kapsul/hari secara berurutan 13,995 ; 16,566 ; 15,127 ; 13,985. Pada hasil tersebut terjadi peningkatan kadar IL-4 pada kelompok perlakuan MBJH 3×1 kapsul/hari dibandingkan kelompok placebo. Hal tersebut sesuai dengan teori bahwa sifat dari IL-4 itu sendiri sebagai anti-inflamasi, dimana semakin meningkat nya

kadar IL-4 semakin baik pula peran-nya dalam mengatasi peradangan yang terjadi di dalam tubuh. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang melibatkan hewan uji kelinci yang telah disensitiasi dengan ovalbumin untuk aktivitas anti inflamasi dengan pemberian ekstrak etanol *Nigella Sativa* yang hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol dapat menurunkan perubahan patologi pada paru serta terjadi peningkatan IL-4 dan IFN- γ melalui pemeriksaan ELISA [20]

Pada kelompok perlakuan MBJH 3 \times 2 kapsul/hari dan 3 \times 3 kapsul/hari terjadi penurunan kadar IL-4 apabila dibandingkan dengan perlakuan MBJH 3 \times 1 kapsul/hari. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang sebelumnya telah dilakukan terhadap 76 pasien asma, single blind yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol (placebo), MBJH-1 (1 g/hari) dan MBJH-2 (2 g/hari) selama 3 bulan terjadi peningkatan produksi dari IFN- γ pada kedua kelompok perlakuan tersebut tetapi tidak berefek pada kadar IL-4, yang berarti tidak mampu meningkatkan kadar IL-4 [21]. Pada penelitian sebelumnya juga yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa dengan pemberian fraksi protein biji jinten hitam (MBJH) pada limfosit dan mononuclear secara invitro dapat meningkatkan produksi IL-1b dan TNF- α tetapi tidak berefek pada IL-4 dan IL-8, hal tersebut dapat terjadi dimungkinkan setelah hewan uji mendapatkan MBJH maka peradangan yang terjadi sudah berkurang dan telah mencapai homeostatis [22]

Berdasarkan penerlitan yang dilakukan oleh Barlianto, mengatakan bahwa sebanyak 28 pasien, 14 pasien pada kelompok *Nigella Sativa* Oil dengan dosis 15-30 mg/kg/BB dan 14 pasien pengobatan standar, yang dianalisis menggunakan metode ELISA. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah sel Th1 dan Th2 dengan nilai p sig secara berurutan 0,074 dan 0,481. Kemudian apabila dibandingkan kelompok kontrol terjadi perubahan yang signifikan pada peningkatan IFN- γ dengan nilai p sig 0,046 dan penurunan IL-4 dengan nilai p sig 0,002 [23].

4 Kesimpulan

Penggunaan Minyak Biji Jinten Hitam (MBJH) selama 30 hari tidak dapat meningkatkan kadar Interleukin-4 (IL-4),

meskipun data tersebut tidaklah signifikan ($-p > 0,281 > 0,05$) pada perokok aktif di Wilayah Kerja Puskesmas Jetis 1 Bantul Yogyakarta

5 Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Kementerian Pendidikan Tinggi Riset dan Teknologi yang memberikan pendanaan penelitian melalui hibah penelitian dalam skema Penelitian Terapan Perguruan Tinggi dan kepada seluruh relawan yang telah sepakat untuk menjadi subjek penelitian ini. Para peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Dinas Kesehatan Bantul yang telah memberikan izin penelitian dan Kepala Puskesmas Jetis 1 yang telah memberikan dukungan materi dan non material sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

6 Kontribusi Penulis

Tantri Rachmayani berkontribusi dalam proses pelaksanaan penelitian mulai dari mengkoordinir pihak Puskesmas, RS Nur Hidayah, dan pihak Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta mengurus proses perijinan. Dalam pelaksanaan penelitian terhadap partisipan (subjek penelitian) relawan sehat di Wilayah Kerja Puskesmas Jetis 1 Bantul melakukan pemantauan/monitoring dengan kunjungan ke rumah partisipan sebanyak 2x dalam seminggu dan melakukan monitoring melalui alat elektronik baik telepon, SMS atau bahkan whatsapp.

Akrom dan Titiek Hidayati berkontribusi dalam proses pelaksanaan penelitian mulai dari mengkoordinir pihak Puskesmas, RS Nur Hidayah, dan pihak Laboratorium Patologi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta mengurus proses perijinan. Dalam pelaksanaan penelitian terhadap partisipan (subjek penelitian) relawan sehat di Wilayah Kerja Puskesmas Jetis 1 Bantul melakukan pemaparan awal ketika penelitian ini akan dimulai kepada calon partisipan yang dilakukan di kediaman pak RT setempat. Melakukan skrining awal untuk memastikan bahwa subjek termasuk dalam kriteria inklusi serta memberikan konsultasi mengenai pembacaan hasil laboratorium baik sebelum pemberian MBJH dan setelah pemberian MBJH selama 30

hari. Dan juga konsultasi mengenai monitoring efek terapi dan efek samping partisipan setelah mengkonsumsi MBJH selama 30 hari.

7 Kelayakan Etik

Penelitian ini juga telah mendapat persetujuan etis dari komisi etik penelitian, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dengan surat izin etik nomor No. 166/EP-FKIK-UMY/V/2019.

8 Konflik Kepentingan

Penelitian yang sejenis dilakukan dengan desain *pre* dan *post* sehingga data yang didapatkan lebih akurat dan tepat dalam memberikan gambaran mengenai persentase IL-4 dan trigliserida. Pengujian klinik mengenai efektifitas Minyak Biji Jinten Hitam (MBJH) terhadap sistem pertahanan tubuh perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam aplikasi klinis. Dalam penelitian ini memiliki keterbatasan dalam proses pelaksanaannya dimana terdapat subjek yang dropout (tidak kooperatif) ketika penelitian berjalan, subjek yang mendapatkan efek samping yang serius seperti alergi serta subjek uji yang melewatkan jadwal minum obat (tidak patuh).

9 Daftar Pustaka

- [1] A. T. Vu, K. M. Taylor, M. R. Holman, Y. S. Ding, B. Hearn, and H. Clifford, 2015, "Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Mainstream Smoke of Popular U. S. Cigarettes," *Chem. Res. Toxicol.*, pp. 1–12, 2015, doi: doi:10.1021/acs.chemrestox.5b00190.
- [2] J. Drope, N. Schluger, and Z. Cahn, 2018, "The Tobacco Atlas. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies. American Cancer Society." Inc.
- [3] F. Qiu, C. Liang, H. Liu, Y. Zeng, and S. Hou, 2017 "Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?" *impact journals*, vol. 8, no. 1, pp. 268–284, doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00190.
- [4] M. Laan, S. Bozinovski, and G. P. Anderson, 2004, "Cigarette Smoke Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Production of Inflammatory Cytokines by Suppressing the Activation of Activator Protein-1 in Bronchial Epithelial Cells," *J. Immunol.*, vol. 173, no. 6, pp. 4164–4170, doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4164.
- [5] B. B. Montano-Velazquez *et al.*, 2016, "Effect of cigarette smoke on counts of immunoreactive cells to eotaxin-1 and eosinophils on the nasal mucosa in young patients with perennial allergic rhinitis," *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, vol. 83, no. 4, pp. 420–425, 2017, doi: 10.1016/j.bjorl.04.011.
- [6] F. Qiu *et al.*, 2017 "Oncotarget 268 www.impactjournals.com/oncotarget Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?," *Oncotarget*, vol. 8, no. 1, pp. 268–284.
- [7] M. Zhang, Y. Wan, Y. Jin, J. Xin, J. Zhang, and X. Xiong, 2014, "Cigarette Smoking Promotes Inflammation in Patients with COPD by Affecting the Polarization and Survival of Th / Tregs through Up-Regulation of Muscarinic Receptor 3 and 5 Expression," *PLoS One*, vol. 9, no. 11, pp. 1–17, doi: 10.1371/journal.pone.0112350.
- [8] M. Jeyanathan *et al.*, 2013, "Pulmonary M . tuberculosis infection delays Th1 immunity via immunoadaptor DAP12-regulated IRAK-M and IL-10 expression in antigen- presenting cells," *Nat. Publ. Gr.*, vol. 7, no. 3, pp. 670–683, 2013, doi: 10.1038/mi.2013.86.
- [9] M. A. El Gazzar, R. El Mezayen, M. R. Nicolls, and S. C. Dreskin, 2007, "Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF-kappaB nuclear transactivation," *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1770, pp. 556–564, doi: 10.1016/j.bbagen.2007.01.002.
- [10] M. Nurul, E. Darmawan, F. Farmasi, U. Ahmad, J. P. Soepomo, and S. H. J. Yogyakarta, 2016, "Efek Pemberian Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L) terhadap Kadar Interleukin-4 dan Proteinuria pada Pasien Beresiko Sindrom Metabolik di PUSKESMAS JETIS I BANTUL 2016," *Asos. Progr. Pascasarj. Perguru. Tinggi Muhammadiyah 'Aisyiyah* 53, vol. 7, pp. 53–64.
- [11] A. Amir, Juniadi, and Yulmardi, *Metodologi Penelitian Ekonomi dan Penerapannya*. 2009.
- [12] I. G. N. E. Putra, N. N. A. Artini, and I. W. G. Artawan, 2016, "Hubungan Karakteristik Dan Tingkat Pengetahuan Mengenai Bahaya Merokok Terhadap Perilaku Merokok Pada Laki-Laki di Provinsi Bali," *Bimkmi*, vol. 4, no. 1, pp. 22–30,
- [13] Y. Hudaya, 2018, "Hubungan Gambar Bahaya Merokok Pada Kemasan dengan Intensitas Menghenti Merokok di Kecamatan Curug Kabupaten Tanggerang," *Jsk*, vol. 4, no. 2, pp. 71–77, doi: doi.org/10.24198/jsk.v4i2.20686.
- [14] M. Garcia-prat *et al.*, 2018, "Extended Immunophenotyping Reference Values in a Healthy Pediatric Population," *Cytom. Part B* -

- Clin. Cytom.*, vol. 96, no. 3, pp. 4-10, doi: 10.1002/cyto.b.21728.
- [15] R. V. Suryadinata, 2018, "Pengaruh Radikal Bebas Terhadap Proses Inflamasi pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) Effect of Free Radicals on Inflammatory Process in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)," *SA Licens.*, pp. 317-324, doi: 10.20473/amnt.v2.i4.2018.317-324.
- [16] C. A. Pope III *et al.*, 2009, "Epidemiology and Prevention Cardiovascular Mortality and Exposure to Airborne Fine Particulate Matter and Cigarette Smoke," *ahajournals.org*, vol. 120, no. 11, pp. 941-948, doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.109.857888.
- [17] A. S. Gershon, C. Wang, A. S. Wilton, R. Raut, and T. To, 2010, "Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study," *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, no. 6, pp. 560-565,.
- [18] A. Rosengren, L. Wilhelmsen, and H. Wedel, 1992, "Coronary heart disease, cancer and mortality in male middle-aged light smokers," *J. Intern. Med.*, vol. 231, no. 4, pp. 357-362,.
- [19] Ratri Saumi, 2011, "Efektivitas Fitoterapi Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) pada Pasien Hipertensi Tahap 1, Tesis," *Univ. Hasanuddin, Makassar*, pp. 17-46,.
- [20] M. Boskabady, R. Keyhanmanesh, S. Khameneh, Y. Doostdar, and M. Khakzad, 2011, "Potential immunomodulation effect of the extract of *Nigella sativa* on ovalbumin sensitized guinea pigs," *J. Zhejiang Univ. B*, vol. 12, no. 3, pp. 201-209, doi: 10.1631/jzus.B1000163.
- [21] A. M. Salem *et al.*, 2017, "Effect of *Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial," *ANN SAUDI MED 2017*, vol. 37, no. 1, pp. 64-71, doi: 10.1186/ISRCTN48853858.
- [22] M. L. Salem, 2005, "Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 5, no. 13-14, pp. 1749-1770, doi: 10.1016/j.intimp.2005.06.008.
- [23] W. Barlianto, M. Rachmawati, M. Irawan, and D. Wulandari, 2017, "Effects of *Nigella sativa* oil on Th1/Th2, cytokine balance, and improvement of asthma control in children," *Paediatr Indones*, vol. 57, no. 5, pp. 223-228.