

Studi Literatur: Aktivitas Imunomodulator Tanaman Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)

Tanti Dwi Gunawati, Febrina Mahmudah, Yurika Sastyarina*

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis"

Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email: yurika@farmasi.unmul.ac.id

Abstract

An immunomodulator is a substance or agent that can cause immunomodulatory activity by changing or affecting the immune system or producing an unwanted immune response through dynamic regulation of the target immune system. Black cumin (Nigella sativa L.) or better known to the public with Habbatus saudah already included in the Ranunculaceae plant family has properties to treat various diseases such as strengthening the immune system, asthma, bronchitis, diabetes, anti-histamine, anti-oxidant, anti-tumor. digestive tract and bacteria. This study aims to analyze the literature related to the immunomodulatory activity of black cumin plants. The research method used is a literature study. Data searches were carried out using online search engine instruments such as Google Scholar, Pubmed, Science Direct, Elsevier, NCBI without any time limit for cited journals. The results of research from 10 journals that have been analyzed show that black cumin (Nigella sativa L.) has acted as an immunomodulator.

Keywords: *Nigella sativa* L., black cumin, immunomodulators

Abstrak

Imunomodulator adalah suatu zat atau agen yang dapat menimbulkan aktivitas imunomodulator dengan mengubah atau memengaruhi sistem sel kekebalan atau menghasilkan respon imun yang diinginkan melalui regulasi dinamis dari sistem kekebalan target. Jinten hitam (*Nigella sativa* L.) atau yang lebih dikenal masyarakat dengan *habbatus saudah* termasuk dalam famili tumbuhan Ranunculaceae memiliki khasiat untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti menguatkan sistem kekebalan tubuh, asma, bronchitis, diabetes, anti histamin, anti oksidan, anti tumor, memperbaiki saluran pencernaan dan anti bakteri. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis literatur penelitian yang berkaitan dengan aktivitas imunomodulator tanaman jinten hitam. Metode penelitian yang digunakan adalah studi pustaka. Pencarian data dilakukan dengan instrumen *search engine online* seperti Google Cendekia, Pubmed, Science Direct, Elsevier, NCBI tanpa ada batasan waktu untuk jurnal yang disitasi. Hasil penelitian dari 10 jurnal yang telah

dianalisis menyatakan bahwa tanaman jintan hitam (*Nigella sativa* L.) memiliki aktivitas sebagai imunomodulator.

Kata Kunci: *Nigella sativa* L., Jintan Hitam, Imunomodulator

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v12i1.427>

■ Pendahuluan

Sistem imun adalah semua mekanisme yang digunakan tubuh untuk mempertahankan keutuhan tubuh terhadap bahaya yang ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup [1]. Respon imun merupakan reaksi yang dikoordinasikan oleh sel-sel atau molekul-molekul terhadap mikroba atau agen-agen lain, sehingga saat kondisi imun menurun, maka pertahanan tubuh akan menurun dan tubuh bisa mudah terserang penyakit [2]. Respon imun diperantarai oleh berbagai sel dan molekul terlarut yang disekresikan oleh sel-sel tersebut. Sel-sel utama yang terlibat dalam reaksi imun adalah limfosit (sel B, sel T dan sel NK), sel fagosit (neutrophil, eosinofil, monosit dan makrofag), sel asesori (basophil, sel mast dan trombosit), sel-sel jaringan. Bahan terlarut yang disekresi dapat berupa antibodi, komplemen, mediator radang, dan sitokin [3].

Penyakit autoimun adalah respon imun yang mengakibatkan kerusakan pada jaringan tubuh sendiri serta mengganggu fungsi fisiologis tubuh. Penyakit autoimun dapat menyerang bagian tubuh manapun dengan tanda klasik autoimun berupa inflamasi. Penyakit autoimun antara lain juvenile idiopatik arthritis (JIA), multiple sklerosis, lupus eritematosus sistemik (SLE), diabetes melitus tipe 1, sindrom grave, skleroderma, multipel sklerosis [4]. Penyakit autoimun menyerang sekitar 8% dari populasi di seluruh dunia, 78% diantaranya adalah perempuan [5].

Sistem imun dapat ditingkatkan dengan agen imunomodulator. Pemanfaatan tanaman herbal

sebagai pengobatan telah dilakukan manusia sejak berabad-abad yang lalu. Salah satu jenis tanaman yang dimanfaatkan dalam pengobatan sebagai imunomodulator adalah jintan hitam (*nigella sativa* L.). Jintan hitam atau dikenal dengan sebutan habbatussauda, *black seed* dan *black cumin*, telah diketahui sejak ribuan tahun lalu dan digunakan secara luas oleh masyarakat Timur Tengah untuk mengobati berbagai macam penyakit. Jintan hitam yang diketahui mengandung komponen-komponen seperti thymoquinone, nigellone dan sebagainya dipercaya dapat meningkatkan kekebalan tubuh [6].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk Mengetahui aktivitas imunomodulator tanaman Jintan Hitam (*nigella sativa* L) serta untuk mengetahui dosis tanaman Jintan Hitam (*nigella sativa* L.) dalam memberikan efek imunomodulator.

■ Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *literature review* atau disebut dengan tinjauan literatur atau pustaka. Dimana dilakukan pengumpulan data atau sumber yang berhubungan dengan aktivitas imunomodulator dari tanaman jintan hitam. Penelusuran literatur atau pustaka dilakukan dengan menggunakan *search engine online* seperti google cendekia, PubMed, *science direct*, *Elsevier* dan website lain yang terpercaya dengan menggunakan kata kunci "*Black cumin*", "jintan hitam" dan "Imunomodulator". Data yang didapatkan

kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan yaitu jurnal yang ditetapkan 15 tahun terakhir, dengan metode secara in-vivo, dan jurnal berupa bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Kriteria eksklusi yaitu jurnal yang lebih dari 15 tahun dan berbahasa selain bahasa Indonesia dan bahasa Inggris.

■ Hasil dan Pembahasan

Jintan hitam (*nigella sativa* L.) atau yang dikenal dengan *habbatussauda* merupakan tanaman herbal yang sudah sering digunakan sebagai obat tradisional, tidak hanya di Indonesia namun juga di negara-negara Timur Tengah. Secara empiris jintan hitam telah lama digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional pemacu respons imun dan penguat stamina. Kandungan senyawa kimia yang terdapat di dalam jintan hitam (*nigella sativa* L.) antara lain yaitu *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, *thymol*, *carvacrol*, *nigellidine*, *nigelliminex-oxide*, *nigellidine* dan *alpha-hedrin*. *Thymoquinone* berfungsi sebagai anti alergi dan antiinflamasi dan juga dapat meningkatkan sistem

imun pada penderita asma. Sedangkan *thymohydroquinone* memiliki efek antibakterial terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*. Selain itu, dalam sebuah penelitian biji jintan hitam juga dapat menghambat pertumbuhan *Candida albicans* dan *Aspergillus* [7]. Selain senyawa tersebut, minyak dari tanaman jintan hitam juga mengandung karoten yang diubah oleh lever menjadi vitamin A yang berfungsi sebagai penghancur sel-sel rusak yang dapat menyebabkan kanker, asam amino, protein dan linolenik serta minyak volatile, alkaloid, saponin dan serta tinggi yang memiliki zat antibakteri untuk melawan infeksi parasit sehingga dapat dimanfaatkan untuk mengatasi diare, gangguan lambung, lever dan penyakit lain yang disebabkan oleh bakteri. Minyak jintan hitam juga mengandung berbagai mineral kalsium, sodium, potassium, magnesium, selenium dan zat besi yang dibutuhkan dalam jumlah sedikit tetapi memiliki peranan penting dalam membantu fungsi enzim-enzim lainnya dalam menciptakan imunitas tubuh [8].

Tabel 1 Aktivitas Tanaman Jintan Hitam (*nigella sativa* L.) Sebagai Imunostimulan

No.	Hewan uji	Metode	Hasil	Pustaka
1.	Dunkin-Hartley guinea pigs dengan berat 400 – 700 gram	Hewan coba diadaptasikan selama 10 hari. Kemudian disensitisasi dengan ovalbumin. Dibagi menjadi 3 kelompok dan diberikan ekstrak jintan hitam	↑ IL-4 ↑ IFN- γ	[9]
2.	Mencit jintan putih	Hewan coba yang telah diaklimatisasi kemudian disensitisasi dengan 0,2 ml suspensi eritrosit kambing 5% pada hari 1 secara intra peritoneal, kemudian dilakukan pembosteran dengan 0,1 ml suspensi eritrosit kambing 5% secara subkutan pada hari ke 7 dan 14. Suspensi ekstrak diberikan pada hari ke 15 sampai hari ke 20 secara oral dengan dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB.	↑ titer antibody ↑ limfosit ↑ monosit (P<0,01)	[10]
3.	Mencit Balb/c	Hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok. Ekstrak diberikan selama 21 hari, hari ke-7 dan hari ke-14 masing-masing mencit diinjeksikan SRBC (Sheep Red Blood Cells) intraperitoneal.	↑ Fagositosis makrofag 84,20% Kadar IgG 1,598	[11]
4.	Mencit jantan galur swiss berumur 2-3 bulan dengan bobot 20-30 gram	Mencit dipilih secara acak dibagi menjadi 6 kelompok. Mencit diberikan ekstrak etanol biji jintan hitam secara oral dengan volume 0,5 mL kemudian diinfeksi L. monocytogenes	↑ aktivitas fagositosis dan sekresi ROI	[12]
5.	Tikus betina galur Sprague Dawley berumur 1-2 bulan	Hewan coba dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I tanpa DMBA dan kelompok II diberi DMBA. Diberikan ekstrak heksan biji jintan hitam. Kemudian hewan dibedah dan diambil cairan peritonealnya untuk isolasi makrofag	↑ aktivitas fagositosis makrofag	[13]
6.	Tikus betina galur Sprague Dawley berumur 3-4 minggu dengan berat 100-140 gram	Hewan coba diinduksi DMBA secara oral kemudian diberikan ekstrak heksan biji jintan hitam	↑ aktivitas sekresi ROI	[14]
7.	Tikus betina galur Sprague Dawley usia 14-30 hari dengan berat rata-rata 60-80 gram	Hewan coba dibagi menjadi 2 kelompok. Diinduksi DMBA kemudian diberikan ekstrak biji jintan hitam secara oral dengan dosis 5,25 dan 125 mg/kgBB/hari	↑ sekresi IFN- γ oleh limfosit Menghambat aktivitas DMBA dalam menekan aktivitas limfosit	[15]

Tabel 2 Aktivitas Tanaman Jintan Hitam (*nigella sativa* L.) Sebagai Imunosupresan

No.	Hewan Uji	Metode	Hasil	Pustaka
1.	Tikus E3 jantan dan betina yang berumur $\pm$ 10 minggu	Hewan coba ditimbang dan dipelihara. Hewan-hewan tersebut dibagi menjadi 3 kelompok. tikus disensitisasi diberikan ovalbumin dan diberikan minyak biji jintan hitam.	$\downarrow$ respon sel T	[16]
2.	Tikus jantan galur Sprague Dawley dengan berat rata-rata 150-250 gram dan berusia 12-16 minggu	Hewan coba diinjeksikan dengan STZ hingga hewan coba dalam kondisi diabetes tipe I. kemudian diinjeksikan thymoquinone setiap hari satu kali melalui i.p dengan dosis 5 mg/kg dan 10 mg/kg selama 30 hari	$\downarrow$ kadar antibody anti-Islet sel kadar insulin meningkat	[17]
3.	Mencit jantan galur swiss berumur 2-3 bulan dengan bobot 20-30 gram	Hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok kemudian diinfeksi MRSA tanpa terapi. Kemudian diberikan ekstrak jintan hitam dengan variasi dosis 50mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB	$\downarrow$ kadar IL-1 β	[18]

Hasil dari penelitian yang dilakukan, didapatkan jurnal yang masuk kedalam kriteria inklusi sebanyak 10 jurnal. Jurnal-jurnal tersebut dikaji dan didapatkan hasil bahwa tanaman jintan hitam memiliki aktivitas imunomodulator melalui uji secara in-vivo dengan persentase 70 % sebagai imunostimulan dan 30 % sebagai imunosupresan.

Imuno-stimulan atau imunostimulator adalah substansi (obat atau nutrien) yang dapat meningkatkan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit, dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem imun [19]. Imunosupresan adalah golongan obat yang berfungsi menekan respon imun yang bersifat sitotoksik [20].

Ekstrak jintan hitam menunjukkan hasil peningkatan IL-4 dan IFN- γ pada marmot yang peka. Evaluasi histologis jaringan paru-paru juga menunjukkan adanya infiltrasi eosinofil dan limfosit di parenkim paru, kerusakan epitel, sumbat mukosa, edema, penebalan membran basal, dan hipertrofi otot pada marmut yang peka, serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang khususnya infiltrasi eosinofil, kompatibel dengan perubahan patologis yang terlihat pada asma [9]. Pada penelitian (Aldi, 2011) diperoleh kesimpulan bahwa pemberian ekstrak etanol biji jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) dapat meningkatkan titer antibodi pada dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB dan dapat meningkatkan jumlah limfosit, dan monosit sangat signifikan ($P < 0,01$), menurunkan jumlah neutrofil segmen sangat signifikan ($P < 0,01$), sedangkan sel eosinofil

dan neutrofil batang tidak signifikan [10]. Ekstrak biji jintan hitam dengan pelarut n-heksana ternyata lebih baik dibanding-kan dengan Imboost® dalam memfagositosis makrofag. Data hasil analisa statistik menggunakan ANOVA *one way*. Hasil pengujian *Kolmogorov-Smirnov* diperoleh data terdistribusi secara normal ($p > 0,05$). Hasil homogenitas dengan *Levene Test* data diperoleh data $p > 0,05$. Hasil uji *Post Hoc* dengan *Tukey HSD* didapatkan ekstrak n-heksana memiliki perbedaan yang nyata dengan ekstrak etil asetat, ekstrak methanol, siklofosamid dan Imboost®. Sedangkan ekstrak etil asetat, ekstrak metanol dan Imboost® tidak berbeda secara signifikan. Penelitian yang telah dilakukan memberikan hasil bahwa dengan pelarut n-heksana memiliki potensi yang paling tinggi sebagai imunostimulan dibandingkan dengan ekstrak etil asetat dan ekstrak methanol. Pada ekstrak n-heksana memfagositosis lateks lebih banyak dibandingkan dengan kelompok ekstrak yang lain [11]. Hasil penelitian dari (Akrom dkk, 2015) menunjukkan bahwa Ekstrak Etanol Biji Jintan Hitam terbukti meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Aktivitas fagositosis makrofag berperan penting pada proses eliminasi infeksi intraseluler. Hasil-hasil penelitian telah membuktikan bahwa pemberian agen imunomodulator mampu meningkatkan efektifitas fagositosis makrofag dalam mengeliminasi *Listeria* dan peningkatan respons imun seluler. Telah dibuktikan bahwa timokuinon meningkatkan ekspresi TLR-4. Membuktikan

bahwa secara *in vitro* timokuinon dapat meningkatkan aktivitas fagositosis melalui aktivasi reseptor TLR-4 pada makrofag. Telah dibuktikan bahwa aktivitas fagositosis makrofag juga dapat ditingkatkan melalui pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IFN- γ atau IL-12 akibat pemberian timokuinon atau aktivasi limfosit Th1/Th2 dan sel T sitotoksik [12]. Penelitian yang dilakukan oleh (Akrom dan Fatimah, 2015) menunjukkan bahwa pemberian Ekstrak Heksan Biji Jintan Hitam (*nigella sativa* L.) dapat meningkatkan aktifitas fagositosis makrofag tikus betina galur SD yang diinduksi DMBA secara *invitro*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa indeks fagositosis makrofag tikus SD yang tak diinduksi DMBA lebih tinggi dari pada indeks fagositosis makrofag tikus SD yang diinduksi DMBA ($p < 0,05$). Kelompok 25 $\mu\text{g/mL}$ EHBH memiliki indeks fagositosis tertinggi dibandingkan dengan kelompok yang lain. Sedangkan urutan kemampuan fagositosis berdasarkan indeks fagositosisnya dari yang terkecil sampai terbesar pada tikus tanpa induksi DMBA adalah: control negatif, konsentrasi 1 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$ dan yang terakhir adalah control positif (timokuinon). Kemudian untuk urutan kemampuan fagositosis berdasarkan nilai indeks fagositosis dari yang terkecil sampai yang terbesar pada tikus yang diinduksi DMBA adalah: konsentrasi 1 $\mu\text{g/mL}$, control negatif, 5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$ dan yang terakhir adalah kontrol positif (timokuinon). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kemampuan makrofag dalam memfagositosis lateks semakin meningkat dengan penambahan timokuinon serta semakin besar kadar timokuinon maka semakin besar pula kemampuan fagositosis dari makrofag [13]. Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Hidayati dkk, 2017) menunjukkan bahwa ekstrak heksana biji jintan hitam meningkatkan aktivitas sekresi ROI pada makrofag peritoneal tikus Sprague Dawley baik yang diinduksi DMBA maupun normal. Lebih tinggi dari aktivitas sekresi fagositik dan ROI makrofag peritoneum tikus Sprague Dawley yang diinduksi DMBA [14]. Pemberian ekstrak etanol biji jintan hitam selama 14 hari tidak

mempengaruhi komposisi sel darah tepi dan pemberian sediaan BCS terbukti dapat meningkatkan aktivitas sekresi IFN- γ oleh limfosit dan menghambat aktivitas DMBA dalam menekan aktivitas limfosit. Dosis biji jintan hitam 125 mg/kgBB/hari memiliki limfosit dengan aktivitas sekresi IFN- γ tertinggi [15].

Hasil penelitian tanaman jintan hitam sebagai imunosupresan menunjukkan bahwa kapasitas minyak habbatussauda untuk memperbaiki peradangan saluran napas akibat alergi adalah dengan menghambat respons dan proliferasi sel-T [16]. Pemberian timokuinon secara intraperitoneal setiap hari (baik dosis rendah 5 mg / kg atau dosis tinggi 10 mg / kg) hingga 30 hari untuk tikus diabetes tipe1 secara efektif mengurangi kadar sel anti-Islet sel antibodi ICA yang merupakan antibodi utama yang diproduksi dalam proses autoimun penyakit dan peningkatan penanda sel B pan (CD19), penanda sel T pan yang meningkat (CD90) dan penanda sel bawaan pan bawaan (CD11) yang meningkat karena proses autoimunitas berkurang secara signifikan setelah pemberian timokuinon. Kemudian terjadi penurunan kadar insulin akibat kerusakan sel pulau Langerghans meningkat secara signifikan dalam serum karena proses perbaikan jaringan setelah pengobatan timokuinon [17]. Pada penelitian (Nitihapsari, 2020) menunjukkan bahwa ekstrak seiring dengan peningkatan dosis menunjukkan perbedaan kadar IL-1 β di mencit balb/c yang terinfeksi dengan MRSA tetapi tidak signifikan secara statistik. Hal ini dimungkinkan terjadi karena efek anti MRSA yang kuat dari ekstrak menyebabkan jumlah kuman yang ada di tubuh inang berkurang sehingga respon inflamasi menjadi lebih rendah [18].

Ditinjau dari penggunaannya, yaitu dosis secara oral sebagai imunostimulan pada dosis 50-200 mg/kgBB dan sebagai imunosupresan pada dosis 4 mL/kgBB secara intraperitoneal 4-750 mg/kgBB.

■ Kesimpulan

Tanaman Jintan Hitam (*Nigella Sativa* L.) memiliki aktivitas imunomodulator baik dengan mekanisme sebagai imunostimulan maupun sebagai immunosupresan. Ditinjau dari aspek penggunaan yaitu dosis, secara oral sebagai imunostimulan pada dosis 50-200 mg/kgBB dan sebagai immunosupresan pada dosis 4 mL/kgBB secara intraperitoneal 4-750 mg/kgBB

■ Daftar Pustaka

- [1] Harijanto, P. N. (ed)., 2000, Malaria epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganannya, ECG, Jakarta.
- [2] Mathilda, 1997, **Imunomodulator**, Jurusan Farmasi Insti-tut Teknologi Bandung.
- [3] Wahab, S.A. dan Julia M., 2002, Sistem Imin, Imunisasi dan Penyakit Imun, Widya Medika, Jakarta.
- [4] United States Department of Health and Human Services. 2002. Autoimmune Disease Coordinating Committee. National Institute of Health. Pp. 1.
- [5] Fairweather, D., S. F. Kiss, N. R. Rose. 2008. Sex Differences in Autoimmune Disease From a Pathological Prespective. The American Journal of Pathology. Vol. 173 (3); 600-609.
- [6] Akrom, 2013. Ekanisme kemopreventive MBJH pada tikus Sprague dawley (SD) yang diinduksi 7,12 dimethylbenza(a) antracene (DMBA), Disertasi, Pasca Sarjana, UGM, Yogyakarta.
- [6] Salem, M. L., 2005, Immunomodulatory and Therapeutic Properties of The *Nigella sativa* L. seed, International Immunopharmacology, 5:1749-1770.
- [7] Marlinda, L. (2015). Efektivitas Ekstrak Etanol Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Terhadap Peningkatan Fagositosis dalam Respon Imun Tubuh. J Majority, 4(3).
- [8] Ningtyas, E. A. (2012). Aktivasi pemakaian jintan hitam (*nigella sativa*) terhadap respons imun pada gigi yang mengalami inflamasi. Stomatognatic (J.K.G Unej), 9(1), 48-53.
- [9] Boskabad, Mohammad Hossein., Rana Keyhanmanesh, Saeed Khameneh, Yousef Doostdar, Mohammad Reza Khakzad. 2011. Potential Immunomodulation Effect of The Extract of *Nigella sativa* on ovalbumin sensitized guinea pigs. Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol) Vol 12 No 3
- [10] Aldi., Yufri Suhatri. 2011. Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Terhadap Titer Antibodi dan Jumlah Sel Leukosit pada Mencit Putih Jantan. Scientia Vol 1 No 1
- [11] Prastiwi, Rini., Kistrini, Anwar Iqbal, Aprina Kristi. 2015. Aktivitas Imunomodulator Ekstrak n-Heksana, Etil Asetat, dan Metanol Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.). Journal of Pharmaceutical Science and Pharmacy Practice Vol 2 No 2
- [12] Akrom., Andi Widjaya, T. Armansyah. 2015. Ekstrak Etanol Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Meningkatkan Aktivitas Fagositosis Makrofag Mencit Swiss yang diinfeksi *Lysteria monocytogenes*. Jurnal Kedokteran Hewan Vol 9 No 2
- [13] Akrom., Fatimah. 2015. The Effect of Hexane Extracts From Black Cumin Seeds to the Phagocytic Activity of Macrophages SD (Sprague Dawley) Strain Female Rats by DMBA (7,12 Dimethylbenz(a)antracen) Induced In Vitro. Pharmaciana Vol 5 No 1
- [14] Hidayati, Titiek., Ardi Pramono, Ikhlas Muhammad Jenie, Marsetyawan Hne Soesatyo. Evaluation of Black Cumin Seeds hexane extract as reactive oxygen intermediates (ROI) and phagocytic activity modulator in DMBA induced rats. Biomedical Research Vol 28 No 4
- [15] Akrom., Titiek Hidayati, Sagiran, Indrayanti. 2019. Black Cumin Seeds Extract Increase Lymphocyte Activity in IFN- γ secretion in Sprague Dawley Rat (SD) Induced by Dimethylbenzantracene. Indones. J. Cancer Chemoprevent., 10(3), 140-148
- [16] Shahzad, Muhammad., Xudong Yang, M.B. Raza Asim, Qingzhu Sun, Yan Han, Fujun Zhang, Yongxiao Cao, Shemin Lu. 2009. Black seed oil ameliorates airway inflammation by inhibiting T-cell proliferation in rats. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 22 (2009) 37-43
- [17] Nitihapsari, Galuh Yulieta., Octavia Permata Sari., Miko Ferine. 2020. Immunomodulatory Effect of *Nigella sativa* Extract through the Improvement of IL-1 β Level in Balb-c Mice Infected by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Jurnal kedokteran Brawijaya Vol 31 No 2
- [18] [18] Osman, Mohamed T., Afaf Jamal Ali Hamza., Effat Omar., Ariza Adnan. 2014. The New Miracle of Habbatus Sauda : Its Major Component Thymoquinone Can Be Used in The Management

- of Autoimmune Disease. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 121
- [19] Martinus dkk. 2019. Penggunaan Immunostimulan Dalam Bidang Dermatovenereologi. *MDVI Vol. 46 Edisi 2*
- [20] Trihastuty, Andriliana., Siti Rahmatul Aini., Candra Dwipayana Hamdin. 2019. Efek Ekstrak Petroleum Eter Daun Ara (*Ficus racemosa* Linn.) pada Indeks Fagositosis Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol 17. No.2*