



PAPER – OPEN ACCESS

Pengaruh Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Penurunan Kadar TNF $-\alpha$, IL-2, sFlt-1 Pada Tikus Model Preeklamsia

Author : Johny Marpaung dkk.,
DOI : 10.32734/ee.v4i1.1212
Electronic ISSN : 2654-704X
Print ISSN : 2654-7031

Volume 4 Issue 1 – 2021 TALENTA Conference Series: Energy and Engineering (EE)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Published under licence by TALENTA Publisher, Universitas Sumatera Utara



Pengaruh Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Penurunan Kadar TNF- α , IL-2, sFlt-1 Pada Tikus Model Preeklamsia

Johny Marpaung^{a*}, M Fidel Ganis Siregar^b, Makmur Sitepu^a, Dovy Djanas^c, Adang Bachtiar^d, Aldy Safruddin Rambe^e, Safruddin Ilyas^f, Iqbal Pahlevi Adeputra Nasution^g

^aDepartemen Obstetri dan Ginekologi, Divisi Feto Maternal, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan

^bDepartemen Obstetri dan Ginekologi, Divisi Fertilitas Endokrinologi Reproduksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan

^cDepartemen Obstetri dan Ginekologi, Divisi Feto Maternal, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Rumah Sakit M. Djamil Padang

^dFakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

^eDepartemen Neurologi, Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan

^fFakultas MIPA, Universitas Sumatera Utara

^gDepartemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan

drjohnymarpaung@gmail.com; fgsiregar@gmail.com; makmurstp@gmail.com; dovy.djanas@yahoo.com; adangb@yahoo.com; aldysr02@gmail.com; syafruddin6@usu.ac.id; Iq_Perbani@yahoo.co.id

Abstrak

Hipertensi dalam kehamilan terjadi pada sekitar 10% wanita hamil dan telah menyebabkan lebih dari 60.000 kematian ibu di seluruh dunia setiap tahun. Menurut WHO, umumnya PE terjadi pada 2-10% dari semua kehamilan dan kejadian ini 7 kali lebih tinggi di negara berkembang (2,8% dari semua kelahiran hidup). Berbagai mediator atau sitokin pro-inflamasi diduga juga berperan dalam terjadinya PE dan perkembangannya, seperti interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Soluble Fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-7 (IL-7). *Nigella sativa* (tumbuhan dari famili ranunculaceae) - Jintan hitam mengandung senyawa flavonoid yang memiliki sifat anti inflamasi, serta stimulan, karminatif, emenagoga, galagtoga, dan berkhasiat mengeluarkan keringat. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap penurunan kadar sFlt-1, IL-2, dan TNF- α pada tikus model PE. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan penelitian eksperimental sejati pada tikus laboratorium betina bunting (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan dosis 500 mg/kg/hari dan 2000 mg/kg/hari. Pada penelitian ini ditemukan perubahan tekanan darah yaitu peningkatan MAP pada tikus preeklamsia yang diberikan ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) 500 mg dan 2000 mg pada hari ke-1, 5, 10, dan 15 kehamilan. Terdapat juga perubahan ekspresi TNF- α , IL-2 dan sFLT-1 yang signifikan pada tikus model dengan preeklamsia setelah pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) pada hari ke-15. Perubahan yang signifikan juga ditemukan pada pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan dosis 2000 mg.

Kata Kunci: Jintan hitam; *Nigella sativa*; Preeklamsia; Interleukin-2; Tumor necrosis factor- α ; Soluble Fms-like tyrosine kinase

Abstract

Hypertension in pregnancy occurs in about 10% of all pregnant women and has contributed to more than 60,000 maternal deaths worldwide each year. According to WHO, generally PE complicates 2-10% of all pregnancies and this incidence is 7 times higher in developing countries (2,8 % of all live births). Various pro-inflammatory mediators or cytokines are thought to also play a role in the occurrence of PE and its progression, such as interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Soluble Fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-7 (IL-7). *Nigella sativa* or Black cumin contain flavonoid compounds which have anti-inflammatory properties, as well as stimulants, carminatives, emenagoga, galagtoga and diaphoretic properties. This study aims to prove the effect of *Nigella sativa* extract to decrease levels of sFlt-1, IL-2, and TNF- α in rat model PE. This study is an analytical study with true experimental research design in pregnant *Rattus norvegicus* which given *Nigella sativa* extract at a dose of 500 mg/kg/day and 2000 mg/kg/day. In this study, it was found increasement of MAP in rats with preeclampsia given 500 mg and 2000 mg of *Nigella sativa* extracts on days-1, 5, 10, and 15 of pregnancy. There was also a significant changes in expression of TNF- α , IL-2 and sFLT-1 in model rat with preeclampsia after administration of *Nigella sativa* extract on day-15. A significant change was also found in administration of *Nigella sativa* extract with dose of 2000 mg.

Keywords: Black Cumin; *Nigella sativa*; Preeclampsia; Interleukin-2; Tumor necrosis factor- α ; Soluble Fms-like tyrosine kinase

1. Pendahuluan

Hipertensi dalam kehamilan terjadi sekitar 10% dari seluruh ibu hamil dan setiap tahunnya telah menyumbang lebih dari 60.000 kasus kematian ibu hamil di seluruh dunia. Salah satu bentuk hipertensi dalam kehamilan adalah preeklampsia (PE) [1][2]. Menurut WHO umumnya PE mempersulit 2-10% dari semua kehamilan dan kejadian ini 7 kali lebih tinggi terjadi di negara berkembang (2,8% dari semua kelahiran hidup) [3]. Di Indonesia, data prevalensi PE masih terbatas, khususnya data pada tingkat nasional. Meskipun begitu, besar insidensi PE berkisar 3 – 10% [4].

Preeklampsia (PE) merupakan gangguan kehamilan yang ditandai oleh disfungsi endotel dan hipertensi sistemik [5]. PE adalah hipertensi (tekanan darah diastolik ≥ 90 mm Hg atau tekanan darah sistolik ≥ 140 mm Hg) yang terlihat setelah usia kehamilan 20 minggu dengan atau tanpa disertai dengan proteinuria (300 mg atau lebih, dalam kapasitas urin 24 jam) [2]. Selain ditandai oleh proteinuria atau hipertensi, bengkak pada kaki maupun tangan juga merupakan manifestasi klinis dari PE. Bengkak atau edema pada PE disebabkan oleh peningkatan resistensi vaskular sebagai dampak dari disfungsi endotel pada plasenta [6][7]. Berbagai mediator atau sitokin pro inflamasi diduga juga berperan dalam terjadinya PE dan progresifitasnya, seperti interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), Soluble Fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-7 (IL-7) [2][8][9].

Nigella sativa (famili *ranunculaceae*) - mengandung senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai anti inflamasi, selain itu juga berkhasiat sebagai stimulan, karminatif, emenagoga, galagotoga dan diaforetik.^{10,11} Selain itu, jintan hitam juga memiliki khasiat sebagai antioksidan yang cukup kuat dan dapat menurunkan tekanan darah. *Thymoquinone*, *dithymoquinone*, dan *thymol* yang terkandung dalam minyak biji jintan hitam dapat menurunkan radikal bebas dan berperan sebagai antihipertensi [10] [11].

Selain secara langsung menghambat mediator inflamasi, pemberian *Nigella sativa* secara intravena pada tikus dengan dose dependent 4 – 32 $\mu\text{g}/\text{kgBB}$ dapat menurunkan tekanan darah arteriol dan denyut nadi. Hal tersebut dapat terjadi karena kandungan *Nigella sativa* yang bekerja pada reseptor serotonergik dan muskarinik [12]. Dengan dosis harian sebesar 2,5 mg/kg BB yang diberikan selama 8 minggu pada tikus model hipertensi, tekanan darah sistolik (TDS) dapat diturunkan secara signifikan ($p < 0,05$). Penurunan TDS diikuti dengan penurunan aktivitas oksidase melalui *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen* (NADPH) secara signifikan ($p < 0,05$) [13]. Pemberian kandungan aktif thymoquinone pada *Nigella sativa* secara oral dengan dosis harian 1 mg/kgBB dapat menurunkan tekanan darah tinggi pada hewan coba hipertensi dengan induksi L-NAME. Selain itu, kerusakan ginjal juga berkurang dengan *thymoquinone* [13].

Peningkatan kadar NO sejalan dengan peningkatan dosis *Nigella sativa* yang diberikan ($p < 0,001$). Kadar NO merupakan penanda disfungsi sel endotel yang mana pada kasus PE, terjadi penurunan kadar NO sehingga meningkatkan resistensi vascular dan diikuti penurunan aliran darah ke ginjal dan glomerular filtration rate (GFR) [14].

Pada kasus PE, terjadi stress oksidatif pada plasenta. Kondisi stress oksidatif meningkatkan ekspresi dan aktivasi NF- κB (nuclear factor kappa B) di sel trofoblas. Kemudian, NF- κB akan mempengaruhi regulasi pelepasan berbagai mediator inflamasi lainnya seperti interleukin dan TNF- α . Sebuah studi menunjukkan bahwa dengan pewarnaan immunohistokimia untuk menilai aktivasi NF- κB , area pewarnaan pada plasenta PE lebih luas 10 kali lipat secara signifikan dibandingkan dengan plasenta yang normal ($17,6 \pm 5,2$ versus $1,9 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$) [15]. Dalam beberapa penelitian, bahan aktif jintan hitam, thymoquinone, dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi dan antioksidan dengan menghambat enzim cyclooxygenase (COX) dan lipooxygenase (LOX) dan menghambat faktor transkripsi NF- κB [10].

Dilakukannya riset memiliki tujuan untuk memberikan pembuktian mengenai pengaruh diberinya biji jintan hitam yang telah diekstrak dengan perubahan ekspresi TNF- α , IL-2, sFlt-1, serta pada tikus tipe PE. Walaupun penelitian ini merupakan suatu penelitian praklinik (tahap uji coba), namun melalui penelitian ini, peneliti mengharapkan dapat menyampaikan informasi kepada khalayak mengenai pengaruh ekstrak *Nigella sativa* dan diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya dalam pengobatan PE.

2. Metode Penelitian

Eksperimen penelitian dilakukan pada 24 Tikus *Rattus norvegicus* betina berusia 10 minggu dipelihara dengan cahaya dan kelembaban yang cukup di dalam kandang. Kemudian tikus *Rattus norvegicus* betina dan jantan disatukan dalam satu kandang dan diinapkan selama satu malam dengan rasio 1:1. Diagnosis kehamilan didapatkan dengan adanya vaginal spermatozoa/sumbat vagina dan dihitung sebagai kehamilan hari 0. Tikus *Rattus norvegicus* betina yang hamil dikelompokkan menjadi 4 kelompok secara acak. Pada kehamilan hari pertama, dari semua sampel akan dikelompokkan dalam empat kelompok, yaitu kelompok 1, kontrol negatif (normal), tikus yang hamil tidak diberikan perlakuan apapun pada umumnya, diberikan makan dan minum secara berlebih (*ad libitum*) di dalam kandangnya; kelompok 2, kelompok perlakuan yaitu tikus hamil yang diberikan injeksi LPS pada hari ke 5 kehamilan dengan dasar hari ke-8 kehamilan invasi trophoblast dimulai, agar menjadi tikus model PE namun tidak ada pemberian biji jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*); kelompok 3, kelompok perlakuan yaitu tikus hamil yang diberikan injeksi LPS pada hari ke-5 kehamilan dengan dasar hari ke-8 kehamilan invasi trophoblast dimulai, agar menjadi tikus model PE dan dilakukan pemberian biji jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*) dengan dosis 500 mg/kgBB/hari dalam waktu 15 hari; kelompok 4, kelompok perlakuan yaitu tikus hamil yang diberikan injeksi LPS pada hari ke-5 kehamilan dengan dasar hari ke-8

kehamilan invasi trophoblast dimulai, agar menjadi tikus model PE dan diberikan biji jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*) dengan dosis 2000 mg/kgBB/hari selama 15 hari.

Parameter model tikus PE yang digunakan dalam penelitian ini meliputi tekanan darah sistolik (SBP) sebesar $124,89 \pm 1,79$ mmHg dan proteinuria $2,02 \pm 0,29$ mg / dl . Setelah itu, pemantauan tekanan darah sistolik dilakukan pada tikus setiap pagi hari (pukul 08.00-10.00) dievaluasi per tiga hari. Diberikan jintan hitam (*Nigella sativa*) pada kelompok 3 dan 4 diberikan segera setelah pada tikus tampak peningkatan tekanan darah sistolik. Jintan hitam (*Nigella sativa*) diberikan per oral sesuai dengan dosis per kelompok setiap hari sampai hari ke 15. Pada hari ke-16 dilaksanakan terminasi pada keempatnya. Tikus selanjutnya dieuthanasia menggunakan ketamin dan diikuti dengan nekropsi. Setelah rongga abdomen terbuka, uterus diinsisi, plasenta diambil dan dimasukkan ke dalam pot yang telah berisi netral buffer formalin dengan kadar 10%. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan ke dalam gelas objek untuk diwarnai Hematoxylin dan Eosin (HE). Berikutnya dilakukan pemeriksaan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran sebesar 400x. Parameter yang dinilai yaitu ekspresi sFLT-1, IL-2, dan TNF α pada plasenta.

Data yang berdistribusi normal akan disajikan dalam bentuk rerataan dan standar deviasi. Namun, bila tidak terdistribusi normal, data akan disajikan dalam bentuk kuartil. Data diolah dan dianalisis dengan menggunakan SPSS dengan batas kemaknaan $p < 0.05$. Untuk dinilai apakah sampel terdistribusi normal atau tidak dilakukan uji Shapiro-Wilk oleh karena sampel ≤ 50 . Untuk menilai perbandingan parameter (perbedaan ekspresi IL-2, sFlt-1, dan TNF- α) antar kelompok, bilamana data tidak berdistribusi normal dilakukan Kruskal Wallis dan bilamana data berdistribusi normal digunakan uji ANOVA. Untuk 4 kelompok dibutuhkan masing-masing 6 sampel sehingga jumlah sampel sebanyak 24 ekor tikus. Sampel yang memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi dengan menggunakan *Postest Only Control Group Design*.

3. Hasil dan Pembahasan

Berikut ialah hasil pengujian TDS, TDP, dan MAP Tikus pada hari pertama.

Tabel 1. Hasil Uji TDS, TDP, dan MAP Tikus pada Hari Pertama

	Intervensi (Mean \pm (SD))			
	Kontrol (-)	Kontrol (+)	Intervensi 1	Intervensi 2
	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6
TDS, mmHg	113,16 (3,43)	192.00 (19,54)	183.66 (6.83)	201.50 (11.62)
TDD, mmHg	74.00 (5,93)	112.66 (7,31)	118.16 (6.82)	115.16 (4.07)
MAP, mmHg	87 (3,44)	139,11 (6.50)	140.00 (4,63)	143.94 (6.00)

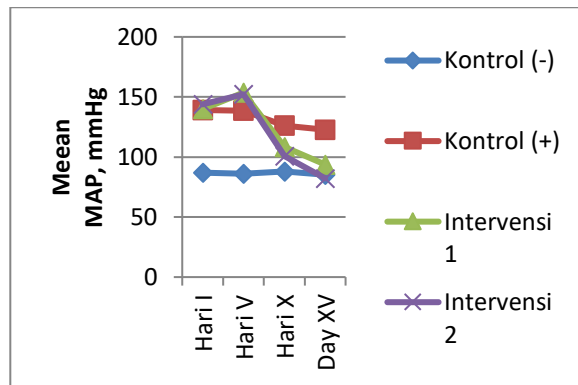
Tabel 1 menunjukkan nilai mean tekanan darah sistolik/TDS, tekanan darah diastolic/TDP, dan Mean Arterial Pressure/MAP pada semua kelompok pada hari pertama.

Tabel 2. Perubahan Mean MAP pada Pengamatan Hari I menjadi Hari XV

	N	MAP, Mean (SD), mmHg				p
		Hari I	Hari V	Hari X	Hari XV	
Kontrol (-)	6	87 (3,44)	86.22 (4.69)	87.96 (2,34)	85.24 (4.21)	<0.001 ^a
Kontrol (+)	6	139.11 (6.50)	138.38 (2.37)	126,15 (3,92)	122,72 (3,22)	<0.001 ^a
Intervensi 1	6	140.00 (4.63)	153.62 (2.22)	108.45 (4,53)	93.74 (2.88)	<0.001 ^a
Intervensi 2	6	143.94 (6.00)	152.20 (0.74)	100.95 (4,47)	82.24 (1.23)	<0.001 ^a

^a Repeated Anova

Tabel 2. menunjukkan hasil pemantauan pengukuran MAP (mean arterial pressure) dari masing-masing kelompok intervensi. Terdapat perbedaan mean MAP dari observasi hari I sampai hari X ($p < 0,001$) pada kelompok kontrol (-). Sedangkan tiga kelompok lainnya menunjukkan perbedaan MAP yang signifikan ($p < 0,05$).



Gambar 1. Perubahan MAP Changes Selama Pemberian of *Nigella sativa*

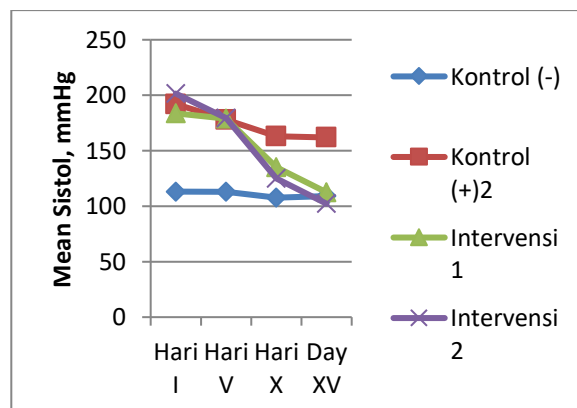
Pada penelitian ini, terdapat perubahan tekanan darah berupa peningkatan MAP pada kelompok kontrol positif (kelompok tikus yang diinjeksikan dengan LPS) pada hari ke-1, 5, 10, 15 ($p < 0,0001$). Hal ini berdasar pada penelitian Xue et al yang menyatakan bahwa LPS dapat meningkatkan MAP secara signifikan pada tikus hamil sejak hari ke-6 gestasi, dimana terdapat perubahan tekanan darah sistolik yaitu $124,89 \pm 1,79$ mmHg versus $119,02 \pm 1,80$ mmHg, $p < 0,05$ [16]. Pada penelitian Gong,et al juga membahas mengenai tikus yang diberi injeksi LPS dapat memiliki gejala preeklampsia dimana terdapat perubahan MAP secara signifikan. Aktivasi inflamasi abnormal berperan pada perkembangan preeklampsia [17].

Pada penelitian ini, terdapat perubahan tekanan darah berupa peningkatan MAP pada tikus dengan preeklampsia yang diberikan jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*) sebanyak 500 mg dan 2000 mg pada hari pertama, kelima, kesepuluh, dan kelima belas kehamilan ($p < 0,0001$). Perubahan yang signifikan adalah pada pemberian jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*) dengan dosis 2000 mg.

Tabel 3. Perubahan Mean TDS pada Pengamatan Hari I menjadi Hari XV

	n	Sistolik, Mean (SD), mmHg				P
		Hari I	Hari V	Hari X	Hari XV	
Kontrol (-)	6	113,16 (3,43)	113 (2,44)	107,7 (7,73)	109,06 (5,20)	<0.001 ^a
Kontrol (+)	6	192 (19,54)	177,72 (3,80)	162,80 (2,95)	161,96 (2,28)	<0.001 ^a
Intervensi 1	6	183,66 (6,83)	178,88 (3,49)	135,16 (4,17)	112,50 (1,09)	<0.001 ^a
Intervensi 2	6	201,5 (11,62)	179,27 (2,03)	124,93 (4,53)	102,26 (2,99)	<0.001 ^a

^a Repeated Anova



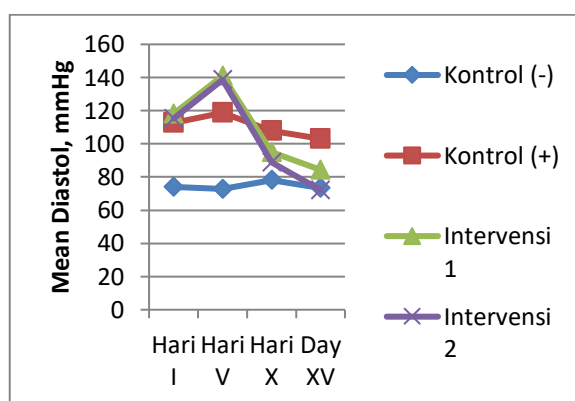
Gambar 2. Perubahan TDS Changes Selama Pemberian of *Nigella sativa*

Tabel 4. Perubahan Mean TDS pada Pengamatan Hari I menjadi Hari XV

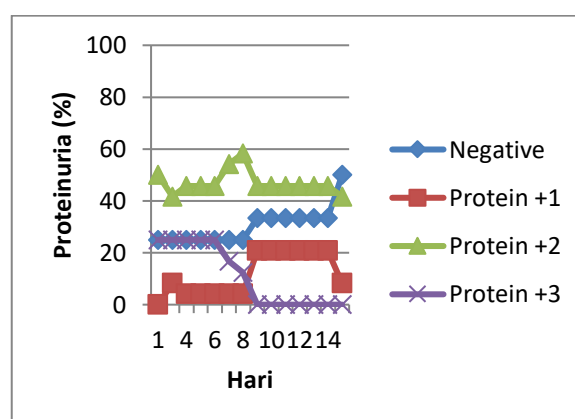
n	Diastole, Mean (SD), mmHg	p

		Hari I	Hari V	Hari X	Hari XV	
Kontrol (-)	6	74 (5,93)	72.83 (6.40)	78.10 (0.98)	73.33 (6.63)	<0.001 ^a
Kontrol (+)	6	112.66 (7,31)	118.72 (3.75)	107.83 (4,71)	103.10 (3,78)	<0.001 ^a
Intervensi 1	6	118.16 (6.82)	141 (2,86)	95.10 (4,80)	84.36 (4,58)	<0.001 ^a
Intervensi 2	6	115.16 (4.07)	138.66 (1.09)	88.96 (4,84)	72.23 (0,74)	<0.001 ^a

^a Repeated Anova



Gambar 3. Perubahan TDD Changes Selama Pemberian of *Nigella sativa*



Gambar 4. Perubahan Proteinuria selama 15 Hari

Jintan hitam telah diketahui memiliki banyak khasiat, seperti anti inflamasi, antioksidan, dan antihipertensi. Jintan hitam dapat berperan untuk melindungi organ dari kerusakan akibat stress oksidatif. Kandungan thymoquinon pada jintan hitam berfungsi sebagai antiinflamasi dengan menghambat sitokin pro-inflamasi dan faktor transkripsi Nuclear Factor Kappa Beta/NF-kB [18].

3.1. Ekspresi Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) pada plasenta

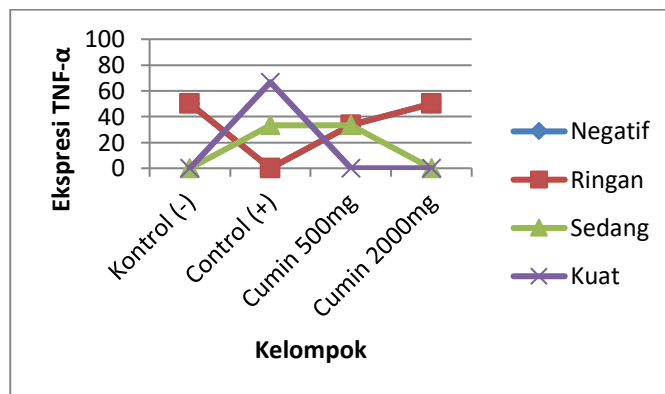
Berdasarkan analisis menggunakan uji Fisher, terlihat bahwa keempat kelompok memiliki perbedaan proporsi ekspresi TNF- α yang signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 5. Ekspresi TNF- α pada plasenta

Ekspresi TNF- α	Value of p *
------------------------	--------------

	Negatif	Ringan	Sedang	Kuat		
Kelompok	Kontrol (-)	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0.009
	Kontrol (+)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
	Cumin 500mg	2 (33,3%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0 (0%)	
	Cumin 2000 mg	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	

* Fisher Exact test



Gambar 5. Perubahan Ekspresi Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) pada Plasenta

Pada penelitian ini terjadi perubahan ekspresi TNF-α pada tikus preeklamsia setelah diberikan jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*) pada hari ke 15, dimana perubahan yang signifikan terlihat pada pemberian jintan hitam dengan dosis 2000 mg. (p = 0.009).

Efek pemberian ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar TNF- α seiring dengan peningkatan dosis dari jintan hitam pada tikus model preklamsia. Sehingga pemberian ekstrak jintan hitam dapat menurunkan kadar faktor proinflamasi seperti TNF-α. *Nigella sativa* memiliki komposisi aktif berupa thymoquinone yang dapat menghambat sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan NF-kB. TQ berperan menghambat inflamasi melalui jalur antiinflamasi dan proapoptosis [19].

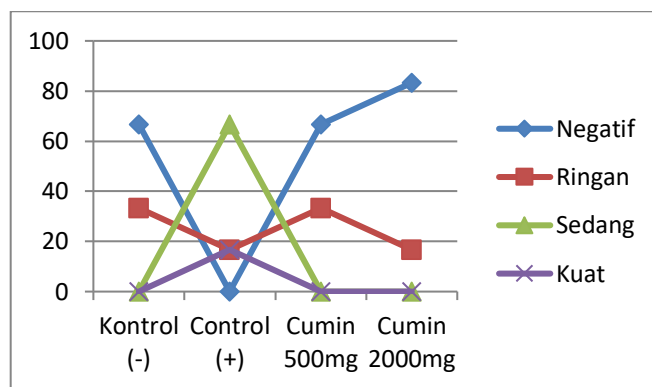
3.2. Ekspresi Interleukin-2 (IL-2) pada plasenta

Berdasarkan analisis Fisher Exact Test terlihat bahwa keempat kelompok memiliki perbedaan proporsi ekspresi IL-2 yang signifikan (p <0,05).

Tabel 6. Ekspresi IL-2 pada plasenta

Kelompok	Ekspresi IL-2				Nilai p *
	Negatif	Ringan	Sedang	Kuat	
Kontrol (-)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.017
Kontrol (+)	0 (0%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	
Cumin 500 mg	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cumin 2000 mg	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	

* Fisher Exact test



Gambar 6. Perubahan ekspresi Interleukin-2 (IL-2) pada plasenta

Pada penelitian ini, tampak perubahan yang signifikan pada ekspresi IL-2 pada tikus model preeclampsia setelah diberikan jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*) pada hari ke-15. Perubahan yang signifikan tampak pada pemberian jintan hitam yang diekstrak dengan dosis 2000 mg ($p=0,017$). Hal ini menunjukkan bahwa jintan hitam yang di ekstrak dapat menurunkan kadar IL-2 dengan pemberian dosis 500 mg dan 2000 mg.

Pada penelitian lain mengenai efek pemberian jintan hitam terhadap kadar IL-8, dimana thymoquinone menghambat faktor transkripsi NF-kB dengan menurunkan aktivitas promotor, pertama dengan menghambat aktivitas jalur pensinyalan NF-kB dan menghambat faktor transkripsi sitokin dan kemokin inflamasi. Pemberian thymoquinone setelah 6 jam dan 24 jam dapat menurunkan IL-8. Belum ada penelitian yang membahas mengenai efek jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap penurunan kadar IL-2. Sehingga dapat dianalogikan bahwa pemberian jintan hitam yang di ekstrak (*Nigella sativa*) dapat menurunkan kadar IL-2 [19][20].

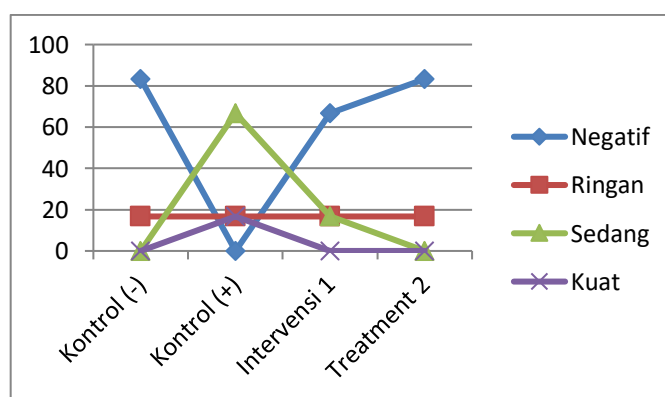
3.3. Ekspresi sFlt-1 pada plasenta

Berdasarkan analisis dengan uji eksak Fisher terlihat bahwa keempat kelompok memiliki perbedaan proporsi ekspresi sFlt-1 yang signifikan ($p < 0,05$).

Tabel 7. Ekspresi sFlt-1 pada plasenta

Kelompok	SFlt-1 expression				Nilai p *
	Negatif	Ringan	Sedang	Kuat	
Kontrol (-)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.048
Kontrol (+)	0 (0%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	
Cumin 500mg	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0 (0%)	
Cumin 2000 mg	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	

* Fisher Exact test



Gambar 7. Perubahan ekspresi sFlt-1 pada plasenta

Pada penelitian ini terdapat perubahan ekspresi sFLT-1 yang signifikan pada tikus preeklamsia setelah diberikan ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) pada hari ke-15. Perubahan yang signifikan terlihat pada jintan hitam yang diekstrak dengan pemberian dosis 2000 mg ($p = 0,048$). Hal ini menunjukkan bahwa jintan hitam yang diekstrak dapat menurunkan ekspresi s-FLT-1 dengan pemberian dosis 500 mg dan 2000 mg.

Telah diketahui bahwa pada kondisi preeklamsia terjadi peningkatan kadar sFlt-1 terutama pada trimester dua dan tiga. Produksi sFlt-1 yang berlebihan berkontribusi terhadap patogenesis iskemia plasenta pada preeklamsia. Pada penelitian Levine dkk, 2014, didapatkan peningkatan kadar yang signifikan pada sFlt-1 pada preeklamsia (± 4382 pg/mL) dan kehamilan normal (± 1643 pg/mL). Kegagalan dari invasi sitotrofoblas akan menurunkan diameter arteri spiralis diikuti dengan atherosclerosis akut yang akan menimbulkan kerusakan endotel, nekrosis, dan akumulasi sel busa. Hal ini akan menyebabkan hipoksia dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti sFlt-1 yang akan menyebabkan iskemia pada plasenta [21]. Thymoquinone memiliki efek pencegahan kerusakan organ oleh efek radikal bebas dengan menghambat pembentukan ROS. Thymoquinone menekan aktivasi NF- κ B. Sehingga pemberian ekstrak jintan hitam pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan kadar sFlt-1 pada tikus model preeklamsia [19].

4. Kesimpulan

Tanaman herbal jintan hitam asal mediterania (*Nigella sativa*) dilaporkan mengandung thymoquinone, dithymoquinone, dan thymol yang berkhasiat untuk mereduksi radikal bebas dan bertindak sebagai agen antihipertensi dan anti inflamasi. Hal ini dibuktikan pada penelitian ini ditemukan perubahan tekanan darah berupa peningkatan MAP pada tikus preeklamsia yang diberi jintan hitam yang diekstrak (*Nigella sativa*) sebesar 500 mg dan 2000 mg pada hari ke 1, 5, 10, dan 15 kehamilan ($p = <0,0001$). Selain itu juga terdapat perubahan ekspresi TNF- α ($p = 0,009$), IL-2 ($p = 0,017$) dan sFLT-1 ($p = 0,048$) yang bermakna pada model tikus preeklamsia setelah diberikan jintan hitam yang diekstrak/*Nigella sativa* di hari ke-15. Perubahan yang signifikan terlihat pada pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan dosis 2000 mg. Hal ini menunjukkan bahwa jintan hitam yang diekstrak dapat menurunkan ekspresi IL-2 dan s-FLT-1 dengan pemberian dosis 500 mg dan 2000 mg.

Referensi

- [1] Lee, Bandy X., Finn Kjaerulf, Shannon Turner, Larry Cohen, Peter D. Donnelly, Robert Muggah, Rachel Davis et al. (2016) "Transforming our world: implementing the 2030 agenda through sustainable development goal indicators." *Journal of public health policy* **37** (1): 13-31.
- [2] World Health Organization. (2011) "WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia: summary of recommendations." No. WHO/RHR/11.30. *World Health Organization*.
- [3] Kooffreh, Mary Esien, Mabel Ekott, and Dorcas O. Ekpoudom. (2014) "The prevalence of pre-eclampsia among pregnant women in the University of Calabar Teaching Hospital, Calabar." *prevalence* **3** (3): 133-136.
- [4] Manik, Ika Noverina, Ratna Dewi Puspita Sari, and Anggraeni Janar Wulan. (2017) "Hubungan Status Preeklamsia dengan Kejadian Perdarahan Postpartum pada Ibu Bersalin di RSUD Dr H Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 1 Juli 2014-30 Juni 2015." *Jurnal Majority* **6** (3): 51-57.
- [5] Amaral, Lorena M., Mark W. Cunningham Jr, Denise C. Cornelius, and Babbette LaMarca. (2015) "Preeclampsia: long-term consequences for vascular health." *Vascular health and risk management* **11**: 403.
- [6] Al-Jameil, N., F. Aziz Khan, and M. Fareed Khan. (2014) "A Brief Over view of Preeclampsia." *J Clin Med Res* **6** (1): 1-7.
- [7] Ramos, J. G. L., and N. Sass. (2017) "Costa SHM: Preeclampsia." *Rev Bras Ginecol Obstet* **39**: 496-512.
- [8] Harmon, Ashlyn C., Denise C. Cornelius, Lorena M. Amaral, Jessica L. Faulkner, Mark W. Cunningham, Kedra Wallace, and Babbette LaMarca. (2016) "The role of inflammation in the pathology of preeclampsia." *Clinical science* **130** (6): 409-419.
- [9] Bambang, Rahardjo, Nooryanto Mokhammad, Arisusilo Cahyawati, Agung I. Wayan, and Candra Siti. (2017) "Effect of black seed nigella sativa ethanol extract on the expression of interleukin 6 1 16 and tumor necrotic factor tnf in huvecs model exposed by preeclamptic plasma." *Biomarkers and Applications*.
- [10] Shahraki, Samira, Abolfazl Khajavirad, Mohammad Naser Shafei, Mahmoud Mahmoudi, and Nafisa Sadat Tabasi. (2016) "Effect of total hydroalcoholic extract of *Nigella sativa* and its n-hexane and ethyl acetate fractions on ACHN and GP-293 cell lines." *Journal of traditional and complementary medicine* **6** (1): 89-96.
- [11] Amin, Bahareh, and Hossein Hosseinzadeh. (2016) "Black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: an overview on the analgesic and anti-inflammatory effects." *Planta medica* **82** (1-2): 8-16.
- [12] Leong, Xin-Fang, Mohd Rais Mustafa, and Kamsiah Jaarin. (2013) "*Nigella sativa* and its protective role in oxidative stress and hypertension." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2013**.
- [13] Jaarin, Kamsiah, Wai Dic Foong, Min Hui Yeoh, Zaman Yusoff Nik Kamarul, Haji Mohd Saad Qodriyah, Abdullah Azman, Japar Sidik Fadhlullah Zuhair, Abdul Hamid Juliana, and Yusof Kamisah. (2015) "Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME-induced hypertensive rats." *Clinics* **70** (11): 751-757.
- [14] Purnamayanti, Ni Made Dwi, Siti Candra Windu, and Sri Poeranto. (2018) "Effect of *Nigella sativa* Ethanol Extract on the Nitric Oxide Content and Renal Arteriole Diameter of a Pre-eclampsia Mouse Model." *The Eurasian journal of medicine* **50** (3): 148-151.
- [15] Vaughan, John E., and Scott W. Walsh. (2012) "Activation of NF- κ B in placentas of women with preeclampsia." *Hypertension in Pregnancy* **31** (2): 243-251.
- [16] Xue, Pingping, Mingming Zheng, Ping Gong, Caimei Lin, Jianjun Zhou, Yujing Li, Li Shen et al. (2015) "Single administration of ultra-low-dose lipopolysaccharide in rat early pregnancy induces TLR4 activation in the placenta contributing to preeclampsia." *PLoS One* **10** (4): e0124001.
- [17] Gong, Ping, Mo Liu, Guomin Hong, Yujing Li, Pingping Xue, Mingming Zheng, Mengfei Wu et al. (2016) "Curcumin improves LPS-induced preeclampsia-like phenotype in rat by inhibiting the TLR4 signaling pathway." *Placenta* **41** : 45-52.

- [18] Rahma, Humaira, I. W. A. Indrawan, and Mukhamad Nooryanto. (2017) "Effect of a black cumin (*Nigella sativa*) ethanol extract on placental angiotensin II type 1-receptor autoantibody (AT1-AA) serum levels and endothelin-1 (ET-1) expression in a preeclampsia mouse model." *Journal of Taibah University medical sciences* **12** (6): 528.
- [19] Zainiyah, Hamimatus, Ni Wayan Noviani, and Rubiati Hipni. (2018) "The positive effect of black cumin ethanol extract (*Nigella sativa*) on decreasing serum TNF- α levels and interleukin-8 levels in mice model of preeclampsia." *Biomedical Research*. **29** (21): 3801-3806.
- [20] Boskabady, Mohammad Hossein, Rana Keyhanmanesh, Saeed Khamneh, and Mohammad Ali Ebrahimi. (2011) "The effect of *Nigella sativa* extract on tracheal responsiveness and lung inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs." *Clinics* **66** (5): 879-887.
- [21] Putra, I. Gede Mega, I. Gede Putu Surya, and AA Sagung Istri Mas Pratiwi. (2016) "High level of soluble FMS-like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) serum in pregnancy as a risk factor of preeclampsia." *Bali Med J* **5** (2): 322-325.