

Pemanfaatan Biji *Nigella sativa* dalam Terapi Penyembuhan Kanker dan Gangguan Metabolisme

Ahmad Shobrun Jamil

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang

Korespondensi: abu_zahid@umm.ac.id

ABSTRACT

The seed of Nigella sativa has long time ago employed as medicinal remedy for numerous disorders. N. sativa has active compounds in its seed likes nigellisine, nigellidine, nigellimine-N-oxide, thymoquinone, dithymoquinone, thymohydroquinon, nigellone, thymol, arvacrol, oxy-coumarin, 6-methoxycoumarin, 7-hydroxy-coumarin, alpha-hedrin, steryl-glucoside, flavonoids, tannins, essential amino acid, ascorbic acid, and minerals. The seed has various curative activities. As body immunity stimulator by stimulating the formations of bone marrow and many kind of antibody cells, antihistamine, anti-hypertension, anti-inflammation, antimicrobial activities by protecting bodies from viruses and decreasing the risk of infections, anti-diabetic (metabolic syndrome), and anti cancer. These papers have to discuss deeper about the beneficial aspect of N. sativa seed against metabolic syndrome and cancer. Based on several research known that N. sativa has potential to decrease total cholesterol, low density lipoprotein and blood glucose level. This seed also has potential to maintain the homeostatic of blood vessels as the backbone of the circulatory system in the body. At the cancer case, this seed substances has potential to decreasing the development of cancerous cells, kills the cells by enhances its apoptotic programs and also lessening the metastasis of the cancer cells.

Key Word: cancer, metabolic syndrome, Nigella sativa

Biji *Nigella sativa* (*N. sativa*), disebut *Black Seed* dalam bahasa Inggris, *Al Habba Al Sauda* atau *Al Habba Al Barokah* dalam bahasa Arab dan Biji Jintan Hitam dalam bahasa Indonesia, telah lama diyakini oleh masyarakat Timur Tengah, Asia Tengah dan Asia Timur sebagai obat alami. Telah sah dikatakan oleh Nabi Muhammad (semoga shalawat terlimpah padanya) tentang Biji Jintan Hitam, yang diriwayatkan oleh Al Bukhari:

“Abu Hurairah (semoga Allah merahmatinya) berkata, bahwa Rasulullah (semoga shalawat terlimpah padanya) bersabda: “gunakan biji Jintan Hitam, yang¹ dapat menyembuhkan semua penyakit kecuali “as sam” dan “as sam” adalah kematian.” (Al Bukhari).

Seiring dengan kemajuan teknologi dan metode analisa diantaranya perkembangan dalam bidang ilmu kimia analitik, fisiologi, histologi, farmakologi, mikrobiologi dan lain-lain, telah banyak mengungkap senyawa-senyawa aktif yang terkandung di dalam *N. sativa*. Menurut Randhawa (2008) senyawa aktif yang

terkandung didalam *N. sativa* diantaranya adalah Nigellisine, nigellidine, nigellimine-N-oksida, thymoquinone, dithymoquinone, thymohydroquinon, nigellone, thymol, arvacrol, oxy-coumarin, 6-methoxycoumarin, dan 7-hydroxy-coumarin, alpha-hedrin, steryl-glucoside, selain itu juga mengandung flavonoids, tannins, asam amino esensial, asam askorbat, besi dan kalsium (Gad dan Hassan, 1963., Ata-ur-Rehman et al., 1995., Kumara et al., 2001; dalam Randhawa 2008). Selain itu berdasarkan analisis farmakologi diketahui bahwa ekstrak biji *N. sativa* memiliki aktivitas yang sangat beragam diantaranya adalah sebagai stimulan peningkat imunitas tubuh, antihistamin, anti-diabetes, anti-hipertensi, anti inflamasi, aktivitas antimikroba, dan antitumor. Mayoritas aktivitas tersebut disebabkan karena kandungan quinone yang ada di dalam biji tersebut (Mbarek et al., 2007). Menurut Arayne et al. (2007) biji jintan hitam merangsang pembentukan sumsum tulang dan sel-sel antibodi, melindungi tubuh terhadap berbagai virus, menghancurkan sel

tumor dan menghambat terjadinya infeksi.

Beberapa pernyataan diatas menunjukkan potensi besar yang terkandung dalam *N. sativa*, maka menarik untuk dikaji lebih dalam tentang mekanisme aksi senyawa aktif yang terkandung dalam biji *N. sativa* sebagai agen terapi beberapa penyakit khususnya adalah kanker dan sindrom metabolisme sebagai penyakit dengan resiko kematian yang tinggi pada saat ini.

Peranan *Nigella sativa* dalam Terapi Pengobatan Kanker

Kanker adalah salah satu penyakit paling mematikan di dunia yang ada di abad 20 dan semakin luas penyebarannya pada abad 21 ini. Kanker telah menjadi penyakit yang paling besar menyebabkan kematian di Amerika Serikat yaitu sekitar 25 % (Balachandran dan Rajgopal, 2005).

Kanker adalah salah satu kelainan dalam tubuh dimana sel-sel yang ada pada suatu jaringan/organ mengalami proliferasi (pembelahan) secara terus menerus tanpa kendali. Padahal secara normal, setiap sel di dalam tubuh memiliki usia sehingga setiap proliferasi selalu diiringi dengan apoptosis (program kematian sel). Akibat proliferasi yang tidak terkendali tersebut maka secara fisiologis tubuh akan mengalami gangguan karena kerusakan-kerusakan yang diakibatkan oleh penyebaran sel-sel kanker dalam tubuh (Lodish et al., 2000). Perluasan sel kanker dapat terjadi pada jaringan yang dekat dengan sel kanker atau menyebar (metastasis) secara acak pada organ-organ yang lain. Hal ini terjadi karena sel kanker dapat berpindah melalui sistem sirkulasi, sistem limfa atau dapat juga bertunas dalam suatu organ atau rongga tubuh. Pola penyebaran sel kanker tersebut menunjukkan tingkat keparahannya (Gary et al., 2001).

Terapi pengobatan kanker cukup beragam tergantung pada tingkat keparahannya. Pembedahan, radioterapi dan kemoterapi adalah jenis perlakuan yang secara umum digunakan untuk penanggulangan kanker. Metode tersebut dapat dilaksanakan secara terkombinasi atau terpisah. Dalam metode pembedahan, bagian tubuh yang terinfeksi sel kanker diambil. Jaringan sehat dan saluran-saluran yang ada disekitarnya juga diambil untuk mencegah penyebaran sel kanker. Dalam proses pengobatan dengan radioterapi, sinar

berenergi tinggi difokuskan sehingga membentuk suatu berkas seperti mata pisau yang digunakan untuk menghancurkan sel-sel kanker dan menghentikan reproduksinya. Terapi lokal tersebut digunakan untuk memperkecil jaringan kanker sebelum atau sesudah operasi pengangkatan jaringan, dan juga berfungsi untuk membunuh sel kanker yang masih tersisa. Kemoterapi adalah metode terapi kanker dengan pemberian obat-obatan dalam jangka waktu tertentu untuk menghambat dan menghentikan aktivitas proliferasi sel kanker. Obat-obatan tersebut pada umumnya menyebar melalui darah dan mencegah pembelahan sel baik sel normal maupun sel kanker di seluruh bagian tubuh. (Gary et al., 2001).

Science Daily (2008) melaporkan bahwa *N. sativa* yang terkenal sebagai obat tradisional masyarakat Timur Tengah memiliki kemampuan dalam melawan aktivitas sel kanker pankreas. Kanker pankreas merupakan salah satu kanker yang paling sulit diobati. Para peneliti *Kimmel Cancer Jefferson* di Philadelphia Amerika Serikat menemukan suatu hal menarik bahwa thymoquinone, salah satu hasil ekstrak minyak *Nigella sativa* dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan membunuh sel kanker tersebut dengan meningkatkan program kematian sel.

Para peneliti di *Kimmel Cancer Jefferson* menggunakan galur sel kanker pankreas sebagai obyek penelitian. Peneliti-peneliti tersebut menemukan bahwa dengan penambahan thymoquinone dapat membunuh 80 % sel kanker. Terdemonstrasikan dalam penelitian tersebut bahwa thymoquinone mengaktifkan kembali program kematian sel dan beberapa gen terkait program tersebut seperti p53, Bax, bcl-2 dan p21. Para peneliti tersebut menemukan bahwa ekspresi p53 (gen penghenti ekspresi tumor) dan Bax (gen yang menginduksi program kematian sel) mengalami peningkatan. Sedangkan gen bcl-2, (menghentikan program kematian sel), mengalami penurunan ekspresi. Gen p21 (salah satu regulator siklus sel) secara substantif mengalami peningkatan.

Pemberian *N. sativa* yang mengandung thymoquinone sebagai salah satu senyawa aktif dominan, mampu meningkatkan ekspresi gen-gen aktivator program kematian sel (gen Bax) sehingga sel kanker yang

semula bersifat *immortal* (tidak dapat mengalami kematian) menjadi sel normal yang memiliki usia dan dapat mengalami kematian. Berdasarkan penelitian Gedy et al. (2007) diketahui bahwa ekspresi gen penghenti ekspresi tumor p53 juga terproduksi dengan induksi thymoquinone, dengan demikian sel-sel kanker yang awalnya sangat aktif melakukan proliferasi menjadi berkurang aktivitasnya dengan kehadiran protein p53. Hal ini diiringi dengan penurunan gen bcl-2, gen yang menyebabkan program kematian sel menjadi non-naktif, sehingga efek kebalikan setelah gen ini non-aktif muncul yaitu sel mengalami aktivasi kembali program kematian sel. Menurut Gedy et al. (2007) *N. sativa* diketahui dapat menurunkan produksi protein bcl-2 (protein anti-apoptosis) karena mampu menghambat ekspresi mRNA bcl-2 di dalam sel.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Mbarek et al. (2007) didapatkan bahwa perlakuan injeksi minyak *N. sativa* pada bagian tubuh hewan coba yang terkena tumor secara signifikan dapat menghambat pertumbuhan massa sel tumor tersebut. Bahkan setelah 30 hari perlakuan diketahui perbandingan volume sel tumor hewan kontrol adalah $2,5 \pm 0,6 \text{ cm}^3$ sedangkan volume sel tumor pada hewan coba yang mendapat perlakuan injeksi *N. sativa* adalah $0,22 \pm 0,1$ dan $0,16 \pm 1 \text{ cm}^3$ dengan volume injeksi 30 μl (28,5 mg/ekor tikus) dan 50 μl (47,5 mg/ekor tikus). Selain itu hal menarik lain yang didapatkan dari penelitian tersebut adalah injeksi minyak *N. sativa* pada bagian tubuh hewan yang terkena tumor juga menghambat terjadinya metastasis dan meningkatkan ketahanan tubuh.

Peranan *Nigella sativa* dalam Terapi Penyembuhan Sindrom Metabolisme

Gagal fungsi metabolisme (sindrom metabolisme) telah menjadi masalah kesehatan yang cukup serius beberapa dekade terakhir ini. Berdasarkan data statistik tahun 2002 di Amerika Serikat 22 % remaja di AS memiliki kecenderungan sindrom metabolisme. Hal ini menjadi suatu gambaran bahwa sindrom metabolisme akan dapat mengungguli rokok dalam hal penyebab utama penyakit kardiovaskular, dan para ilmuwan memprediksikan bahwa faktor paling kuat sebagai penyebab utamanya adalah diabetes mellitus tipe 2 (Najmi et al.,

2008).

Diabetes mellitus adalah salah satu ciri terjadinya gagal fungsi metabolisme dalam tubuh yang ditandai dengan hiperglikemia (kenaikan kadar gula dalam serum darah) yang disebabkan karena minimnya suplai hormon insulin, rendahnya pengaruh insulin dalam darah atau karena kedua sebab tersebut. Terdapat tiga tipe diabetes mellitus yaitu tipe I (disebabkan kekurangan insulin secara mutlak, tipe II (resistensi insulin dengan derajat kerusakan sekretor insulin yang bertingkat-tingkat, dan diabetes gestasi yang terjadi pada saat kehamilan. Berdasarkan kasus yang ada, diabetes tipe II adalah jenis yang paling banyak muncul. Diabetes tipe II adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh satu atau lebih faktor diantaranya adalah ketidakmampuan produksi insulin, produksi gula darah yang tidak terkendali, atau insensitivitas reseptor insulin perifer. Faktor genetik adalah faktor yang signifikan menyebabkan penyakit ini dan kemunculannya dipicu oleh kegemukan dan pola hidup *sedentary* (kurang bergerak dan terlalu banyak duduk/berdiam diri). Selain itu, *stress* adalah salah satu faktor pemicu pula.

Diagnosa penyakit ini dilakukan dengan melihat dua kriteria yang diperoleh melalui uji kadar gula darah. Seorang pasien dapat dikatakan telah menderita diabetes mellitus jika diketahui kadar gula plasma darah dengan kadar 126 mg/dl atau lebih pada penderita yang sedang berpuasa dan kadar gula darah lebih besar dari 200 mg/dl pada saat pengambilan acak atau 2 jam setelah menelan 75 g dekstrosa (saat setelah makan) (Gary et al., 2001).

Berdasarkan penelitian Najmi et al. (2008) yang ditujukan untuk mendapatkan gambaran efek pemberian *N. sativa* sebagai obat tambahan dalam penanganan beberapa gejala klinis dan biokimia sindrom metabolisme diketahui bahwa *N. sativa* memiliki efek positif pada sindrom metabolisme. Dalam penelitian tersebut perbandingan beberapa parameter yang berkaitan dengan gejala sindrom metabolisme diantaranya adalah kadar gula darah normal dan gula darah puasa, profil lipid puasa, indeks masa tubuh/ *body mass index*, berat badan dan lingkar pinggang. Hal ini dilakukan pada dua kelompok pasien dengan perlakuan I (diberikan tablet

Atorvastatin 10 mg 1 sehari dan Metformin 500 mg 2x sehari tanpa tambahan minyak *N. sativa*) dan perlakuan II (diberikan tablet Atorvastatin 10 mg 1 sehari dan Metformin 500 mg 2x sehari dengan tambahan minyak *N. sativa* 2,5 ml 2x sehari) selama enam pekan.

Hasil signifikan diperoleh pada perlakuan II, parameter kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), dan kadar gula darah puasa mengalami penurunan dengan tingkat yang signifikan dibandingkan dengan perlakuan I. Berdasarkan riset yang telah dilakukan tersebut diketahui dengan pemberian minyak *N. sativa* mampu menurunkan kadar gula darah puasa secara signifikan. Kemampuan tubuh untuk menjaga kadar gula darah mendekati normal diketahui dapat menghilangkan resiko komplikasi mikrovaskular pada penderita diabetes mellitus tipe II. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa minyak *N. sativa* sangat berpengaruh dalam mengontrol kadar gula darah puasa, kolesterol total dan LDL dengan kadar yang normal. Lebih jauh, hasil ini merupakan salah satu bukti bahwa *N. sativa* berperan penting sebagai salah satu alternatif terapi sindrom metabolisme.

Hal yang serupa juga didapatkan dari penelitian El Daly (1994). Penelitian yang ditujukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak biji *N. sativa* terhadap kadar gula darah, kadar insulin, konsentrasi beberapa enzim kunci terkait organ hati dalam serum darah dan perubahan histopatologis pada organ hati tersebut menunjukkan hasil bahwa *N. sativa* berperan penting dalam menjaga homeostasis beberapa parameter yang diukur tersebut. Dalam penelitian El Daly digunakan *Rattus norvegicus* sebagai hewan coba, ditemukan pada kelompok hewan dengan perlakuan pemberian *N. sativa* secara oral memiliki kadar gula darah yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Berdasarkan hasil investigasi diketahui bahwa mekanisme aksi *N. sativa* tersebut terjadi pada tingkat pankreas dan ekstra pankreas yang menunjukkan bahwa efek anti-diabetes dalam peristiwa ini tidak selalu dimediasi dengan kenaikan kadar insulin dalam plasma darah dan tidak pula dengan penghambatan absorpsi glukosa dalam saluran pencernaan. Namun yang terjadi adalah senyawa dalam

ekstrak *N. sativa* tersebut sedikit banyak melakukan penghambatan glukoneogenesis dan juga oksidasi glukosa. Selain itu pemberian *N. sativa* dapat meningkatkan kadar insulin yang diikuti dengan penurunan kadar gula darah. Walaupun glukosa diketahui sebagai stimulator utama sintesis insulin dan proses pelepasannya dari dalam sel β pankreas setelah melalui tahap transkripsi RNA dan translasi. Paparan yang terus menerus oleh gula dalam serum darah menyebabkan sel β pankreas melakukan sintesis insulin secara berkelanjutan. Sedangkan berdasarkan penelitian ini peningkatan kadar insulin diduga disebabkan oleh rangsangan zat aktif dalam *N. sativa* pada sel β pankreas tersebut.

Manfaat lain *N. sativa* dalam menjaga homeostasis sistem metabolisme dalam tubuh adalah dengan memperkuat keseimbangan antara proses fibrinolisis dan pembentukan trombus di dalam pembuluh darah. Hal ini disebabkan karena kandungan senyawa dalam minyak *N. sativa* dapat meningkatkan potensi fibrinolitik pada sel endotel (Awad dan Binder, 2005). Sebagaimana diketahui bahwa sel endotel (sel penyusun pembuluh darah) memiliki fungsi utama sebagai pengatur homeostasis dalam tubuh dan pembuluh darah. Mekanisme yang terjadi dalam sel endotel tersebut adalah terjadinya keseimbangan antara sintesis protein koagulan yang menginduksi terjadinya gumpalan dalam pembuluh dan sintesis protein fibrinolitik yang memfasilitasi terjadinya lisis pada gumpalan-gumpalan tersebut. Hal ini memiliki keterkaitan dengan metabolisme dalam tubuh secara keseluruhan. Jika pembuluh darah dalam keadaan normal maka secara otomatis akan menunjang homeostasis tubuh.

Tindak Lanjut Optimalisasi Potensi Biji *Nigella sativa*

Berdasarkan fakta-fakta yang menunjukkan khasiat biji *Nigella sativa* terhadap penyakit-penyakit degeneratif maka diperlukan berbagai langkah sebagai tindak lanjut pemanfaatannya secara lebih optimal.

Beberapa langkah yang perlu dilakukan diantaranya adalah:

1. Standardisasi dosis *N. sativa* untuk tiap penyakit yang diketahui dapat diobati dengan biji tersebut.
2. Rangkaian prosedur teknis dan operasional

sehingga diperoleh formula *N. sativa* yang mendapatkan lisensi sebagai obat herbal terstandar bahkan lisensi sebagai Fitofarmaka.

Daftar Pustaka

- Arayne, M.S., N. Sultana, A. Z. Mirza, M. H. Zuberi, F. A. Siddiqui. 2007. In Vitro Hypoglycemic Activity Of Methanolic Extract Of Some Indigenous Plants. Pak. J. Pharm. Sci., Vol.20(4), 261-268
- Awad, E.M dan B. R. Binder. 2005. In vitro induction of endothelial cell fibrinolytic alterations by *Nigella sativa*. Phytomedicine 12(2005): 194–202
- Balachandran, P. dan Rajgopal, G. 2005. Cancer—an ayurvedic perspective. Pharmacological Research (51): 19–30
- El Daly, I. S. 1994. The Effect Of *Nigella sativa L.* Seeds On Certain Aspects Of Carbohydrates And Key Hepatic Enzymes In Serum Of Rat. Journal Of Islamic Academy Of Sciences 7:(2), 93-99
- Gary, J. A., D. Becker, M. S. Caplin, S. B. Dickey, K. Gentieu, H. D. Krimmel, N. LaPlante, K. Luft, E. Mohn-Brown, R. M. Morrell, D. Toub, T. S. Weintraub, P. A. Wessels. 2001. Handbook of Pathophysiology. Springhouse Corporation. Springhouse. 860 hal
- Gendy, S. E., M. Hessien, A. Salam, M. Morad, K. E. Magraby, H.A. Ibrahim, M.H. Kalifa, E. Aaser. 2007. Evaluation of the Possible Antioxidant Effects of Soybean and *Nigella Sativa* During Experimental Hepatocarcinogenesis by Nitrosamine Precursors. Turk J Biochem. 32(1): 5–11.
- Lodish, H., Arnold B., S. Lawrence Z., Paul M., David B. James D. 2000. MOLECULAR CELL BIOLOGY. Wh Freeman Company
- Mbarek, L. A., H. A. Mouse, N. Elabbadi, M. Bensalah, A. Gamouh, R. Aboufatima, A. Benharref, A. Chait, M. Kamal, A. Dalal, A. Zyad. 2007. Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa L.*) extracts. Braz J Med Biol Res.
- Najmi, A., S.F. Haque, M. Naseeruddin, R.A. Khan. 2008. Effect of *Nigella sativa* oil on various clinical and biochemical parameters of metabolic syndrome. Int J Diabetes & Metabolism 16: 85-87
- Randhawa, M. A. 2008. Black Seed, *Nigella sativa*, Deserves More Attention. Editorial. J Ayub Med Coll Abbottabad. 20(2)