

Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap Reaksi Anafilaksis Kutan Aktif pada Tikus Putih Wistar Jantan yang Diinduksi Ovalbumin

Active Cutaneous Anaphylaxis Reaction Activity of an Ethanol Extract of Bitter Herbs (*Andrographis paniculata* Nees) and Black Seed (*Nigella sativa* L.) in Ovalbumin Induced Male Wistar Albino Rats

YELI TRIMAYANTI¹, GUNAWAN PAMUDJI W^{1,*}, YUL MARIYAH²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi

Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518

²Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

Jln. Ir Sutami No 36-A Kentingan Surakarta 57126 Telp 0271-646994

* Korespondensi : smileend.yt@gmail.com

(Diterima 20 November 2014, disetujui 8 Januari 2015)

ABSTRAK

Pengembangan tanaman obat sebagai antialergi terus berkembang di antaranya adalah sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.). Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek penghambatan reaksi anafilaksis ekstrak etanol herba sambiloto dan biji jinten hitam pada reaksi anafilaksis kutan aktif yang diinduksi ovalbumin pada tikus Wistar jantan. Penelitian menggunakan metode anafilaksis kutan aktif dengan 5 kelompok uji, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan 3 kelompok perlakuan. Subjek uji disensitisasi dengan ovalbumin secara subkutan sebanyak 2 kali dengan selang waktu 7 hari. Tikus dicukur punggungnya dan disuntik Evans blue secara intravena pada ekor tikus. Diameter area pigmentasi diukur setiap jam, hingga jam ke 8. Data yang diperoleh diuji secara statistik menggunakan ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak herba sambiloto (120 mg/kg BB), biji jinten hitam (30 mg/kg BB) dan kombinasi keduanya (60 mg/kg BB : 15 mg/kg BB) dapat menghambat area pigmentasi pada kulit punggung tikus. Persen daya hambat secara berturut-turut adalah 12.39 %; 14.51 %; 22.36 %. Namun, efek tersebut masih lebih rendah dibandingkan natrium kromolin, obat penstabil sel mast. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak etanol herba sambiloto dengan ekstrak etanol biji jinten hitam lebih efektif menghambat reaksi anafilaksis kutan aktif yang diinduksi ovalbumin pada tikus Wistar jantan.

Kata kunci : sambiloto, biji jinten hitam, anafilaksis kutan aktif, ovalbumin.

ABSTRACT

Development of medical plants for the allergic reaction is continuing with the extract of the bitter (*Andrographis paniculata* Nees) and black seed (*Nigella sativa* L.) as an example. This research's purpose is studying inhibition of anaphylaxis reactions effect from ethanol extracts of the bitter herbs and black seed for active anaphylaxis reaction induced by ovalbumin in male Wistar rats. Research used active anaphylaxis reaction method with 5 test groups, i.e. negative control group, positive control group and 3 treatment group. The rats were subcutaneously sensitized by ovalbumin two times with an interval of seven days. Shaved rats and intravenously

injected with evans blue in rats tail. Diameter area of pigmentation measured every hour, up to 8 hours. Obtained data then tested statistically using ANOVA. Results showed that the extract of bitter herbs (120 mg/kg BB), black seed (30 mg/kg BB) and combination of both (60 mg/kg BB : 15 mg/kg BB) could inhibit pigmentation in the back rats skin area. Percent inhibition respectively is 12.39 %; 14.51 %; 22.36 %. Nevertheless, the inhibitory effect was still lower compared with cromolyn sodium as an mast cell stabilizer drug. It can be concluded that the combination of bitter herbs ethanol extracts with black seed ethanol extracts more effectively inhibit active cutaneous anaphylaxis reaction of ovalbumin induced in male Wistar rats.

Keywords: *Andrographis paniculata* Nees, *Nigella sativa* L., active cutaneous anaphylaxis reaction, ovalbumin.

PENDAHULUAN

Penyakit alergi merupakan kumpulan penyakit yang sering dijumpai di masyarakat (Tanjung & Yuniastuti 2006). Alergi terjadi akibat respon imun yang berlebihan sehingga menimbulkan kerusakan jaringan tubuh (Baratawijaja & Rengganis 2012). Reaksi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh respon imun tersebut merupakan reaksi hipersensitivitas. Istilah alergi termasuk hipersensitivitas tipe I karena melibatkan IgE. Reaksi alergi akut yang mengenai beberapa organ tubuh secara simultan (biasanya sistem kardiovaskular, respirasi, kulit dan gastrointestinal) disebut sebagai reaksi anafilaksis. Reaksi anafilaksis terjadi akibat paparan ulang alergen yang sama. Reaksi anafilaktik timbulnya tiba-tiba, tidak terduga dan potensial mematikan serta memerlukan penanganan yang cepat dan tepat. Oleh karena itu harus dimengerti dan diwaspadai (Syamsu 2001). Daerah yang umumnya terkena efek adalah: kulit (80–90%), paru-paru dan saluran napas (70%), saluran cerna (30–45%), jantung dan pembuluh darah (10–45%), dan sistem saraf pusat (10–15%) (Simons 2009).

Paparan alergen yang meningkat disaat sistem imun tidak bekerja optimal akan mengakibatkan tubuh rentan terhadap penyakit. Beberapa hal dapat mempengaruhi daya tahan tubuh seperti faktor lingkungan, makanan, gaya hidup, stres dan lain-lain. Untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh maka salah satunya melalui suplemen obat yang berfungsi sebagai imunomodulator. Terapi alergi yang banyak digunakan adalah obat-obat anti alergi seperti antihistamin, ketotifen dan natrium kromolin. Pada saat sekarang tingginya kesadaran masyarakat untuk kembali ke alam menyebabkan penggunaan bahan herbal tradisional menjadi pilihan masyarakat sebagai profilaksis dan pengobatan terhadap penyakit. Di antara tanaman tradisional yang berpotensi sebagai imunomodulator sehingga mampu menghambat reaksi anafilaksis adalah tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan jinten hitam (*Nigella sativa* L.) (Dewi 2013).

Penelitian terdahulu bahwa ekstrak herba sambiloto mampu menurunkan kadar histamin serum dan infiltrasi sel-sel radang pada saluran pernafasan mencit model asma alergi (Rahardjo & Endang

2006). Ekstrak sambiloto dapat berperan sebagai imunomodulator pada dermatitis alergika (Junarsa 2006). Sambiloto memiliki efek anti alergi baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Aldi 2006). Kandungan diterpen seperti andrografolid dan neoandrografolid pada *Andrographis paniculata* menunjukkan aktivitas antialergi dengan aktivitas menstabilkan degranulasi sel mast yang diinduksi albumin telur (Gupta *et al.* 1998).

Menurut Chakhravaty (1993), kristal nigellone merupakan agen penghambat histamin. Cara kerja kristal nigellon adalah dengan menghambat protein kinase C yang dikenal sebagai zat yang memacu pelepasan histamin. Kristal nigellone juga menurunkan pelepasan kalsium pada sel, yang menghambat pelepasan histamin (Khomsan 2009). El Gazzar *et al.* (2006) dalam penelitiannya menunjukkan bawa secara *in vitro* nigellon menurunkan kadar Ca^{2+} intrasel. Thymoquinone yang terdapat pada minyak atsiri dari jinten hitam dapat menurunkan jumlah sitokin hasil produksi Th2 yaitu IL-4, IL-5, dan IL-13 serta penurunan IgE serum yang menyebabkan pencegahan degranulasi sel mast, serta menurunkan TNF pada inflamasi sehingga pemberian minyak biji jinten hitam mampu menurunkan tingkat infiltrasi sel-sel radang pada saluran pernafasan (Subiyanto & Diding 2008).

Pada penelitian ini pengujian aktivitas antialergi kombinasi herba sambiloto dan biji jinten hitam dilakukan dengan metode anfilaksis kutan aktif yang diinduksi ovalbumin (OVA).

Diharapkan dapat memberikan efek antialergi yang baik dan dapat mengatasi efek samping serta lebih aman digunakan.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), serbuk biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.), etanol 96%, natrium kromolin, ovalbumin (OVA) 0,1% dan 0,52%, $Al(OH)_3$ 1%, Na CMC 0,5%, Evans blue 1,5%

Alat

Alat yang digunakan yaitu botol coklat maserasi, tutup bejana, pengaduk, bejana hasil maserasi, penyerkai, evaporator, timbangan, alat-alat gelas, spuit injeksi, kanula oral tikus, jangka sorong.

Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Herba Sambiloto Dan Biji Jinten Hitam

Cara memperoleh ekstrak etanol adalah dengan menimbang masing-masing serbuk simplisia herba sambiloto dan biji jinten hitam dengan berat 300 mg, kemudian dimasukkan ke dalam botol kaca berwarna coklat dan ditambahkan larutan penyari yaitu etanol 96 % sebanyak 3 liter (perbandingan antara serbuk simplisia kering dan pelarut adalah 1:10), lalu didiamkan selama 3-5 hari dengan melakukan pengadukan setiap hari secara berulang-ulang. Hari berikutnya simplisia yang dimaserasi tadi disaring dan kemudian

menggunakan *rotary vaccum evaporator* suhu 50°C dan kecepatan 30 rpm untuk menguapkan etanol.

Penetapan Dosis

Dosis ekstrak herba sambiloto yang digunakan dalam penelitian ini adalah 120 mg/kg BB tikus, ekstrak biji jinten hitam 30 mg/kg BB tikus, ekstrak kombinasi herba sambiloto 60 mg/kg BB tikus : biji jinten hitam 15 mg/kg BB tikus, dosis dan narium kromolin 2 mg/kg BB tikus.

Uji Penghambatan Anafilaksis Kutan Aktif

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar dengan bobot ± 200 gram. Setiap tikus ditempatkan pada kandang bak individual. Masing-masing bak berisi satu ekor tikus. Setiap kandang diberi identitas yang jelas sesuai perlakuan yang akan diberikan. Air minum diberikan secara *ad libitum*, sedangkan makanan yang diberikan adalah pakan tikus disertai sayuran.

Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar untuk percobaan, selanjutnya hewan tersebut dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus, yaitu semua kelompok perlakuan disensitisasi ovalbumin kemudian diberi: larutan natrium CMC (kontrol negatif), natrium kromolin (kontrol positif), ekstrak etanol 96% herba sambiloto dan biji jinten hitam konsentrasi 120:0 mg/kg BB (100%:0%), 0:30 mg/kg BB (0%:100%), 60:15 mg/kg BB (50%:50%). Untuk adaptasi lingkungan tikus dikondisikan dengan penyeragaman makanan dan

minum selama 7 hari agar tidak stres yang mana apabila tikus tersebut stres akan mempengaruhi metabolisme obat dan agar tikus dapat bertahan hidup selama masa percobaan. Selanjutnya tikus diaklimatisasi dan dipuaskan selama 12 jam dan hanya diberi minum. Pada hari ke-8 kelompok perlakuan diberi ekstrak uji dengan volume 5 ml/kg BB tikus untuk meningkatkan imunitas dan mencegah terjadinya syok anafilaktik serta diberi makan dan minum seragam hingga hari ke 14 (Winter *et al.* 2000; Ikawati *et al.* 2007; Raisa 2011).

Setelah masa adaptasi, dilakukan pengujian aktivitas anafilaksis kutan aktif. Tikus disensitisasi terhitung pada hari 1. Sensitisasi pertama pada punggung tikus disuntikan ovalbumin 0,1% dalam suspensi Al(OH)₃ 1% secara subkutan dengan volume pemberian 5 ml/kg BB tikus. Sensitisasi kedua dilakukan pada hari ke-14 atau 7 hari setelah sensitisasi pertama, tikus dicukur punggungnya dengan ukuran \pm setengah luas punggung tikus. Kemudian disuntikkan Evans blue 1,5% dengan dosis 1,75 ml/kg BB tikus secara intra vena pada ekor tikus sebagai indikator terjadinya reaksi anafilaksis kutan aktif ditunjukkan dengan bulatan berwarna biru sebagai reaksi positif. Setelah 15 menit senyawa uji yaitu ekstrak etanol 96% herba sambiloto dan biji jinten hitam konsentrasi 120:0 mg/kg BB tikus (100%:0%), 0:30 mg/kg BB tikus (0%:100%), 60:15 mg/kg BB tikus (50%:50%), sedangkan tikus kelompok kontrol negatif diberi natrium CMC 0,5% sebanyak 5 ml/kg BB tikus dan kelompok kontrol positif diberi larutan natrium kromolin 0,4 mg/ml dengan volume

pemberian 5 ml/kg BB tikus secara subkutan. Lima belas menit setelah pemberian larutan uji, disuntikkan lagi dengan ovalbumin 0,52% dalam suspensi Al(OH)₃ 1% secara subkutan dengan volume pemberian 5 ml/kg BB tikus sebagai pembangkit reaksi anafilaksis kutan aktif (Ikawati *et al.* 2007; Ediati *et al.* 2014; Raissa 2011).

Perhitungan Persen Daya Anti-Anafilaksis Kutan Aktif

Diameter area pigmentasi (area berwarna biru) diukur setiap jam selama 8 jam, dimulai satu jam setelah pemberian pembangkit reaksi anafilaksis kutan aktif. Pengukuran diameter dari 4 sisi yang berbeda kemudian hitung puratanya (Ikawati *et al.* 2007). Diameter area pigmentasi diubah menjadi luas area pigmentasi, lalu dihitung nilai AUC dari jam ke-0 sampai jam ke-8, yaitu dengan metode trapezoid.

Persen penghambatan anafilaksis dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\text{Penghambatan anafilaksis (\%)} = \frac{(AUC_{0-8})_0 - (AUC_{0-8})_n}{(AUC_{0-8})_0} \times 100\%$$

Keterangan:

$(AUC_{0-8})_0$ = AUC_{0-8} rata-rata kelompok kontrol negatif (cm². jam)

$(AUC_{0-8})_n$ = AUC_{0-8} masing-masing tikus pada kelompok yang diberi senyawa uji dengan dosis sebesar n (cm². jam)

Analisis Data

Data dianalisis dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan *Shapiro Wilk*, dilanjutkan uji *Lavene*, ANOVA dan

LSD dengan taraf kepercayaan 95% (Ikawati *et al.* 2007).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efek alergi secara positif terlihat pada tikus. Terlihatnya warna kebiruan pada punggung tikus menunjukkan bahwa Evans blue berhasil keluar dari pembuluh darah. Terlepasnya histamin akibat reaksi alergi yang terbentuk menyebabkan permeabilitas pembuluh darah meningkat sehingga Evans blue dapat keluar dan mewarnai tubuh tikus yang alergi (Winter *et al.* 2000; Natania 2010).

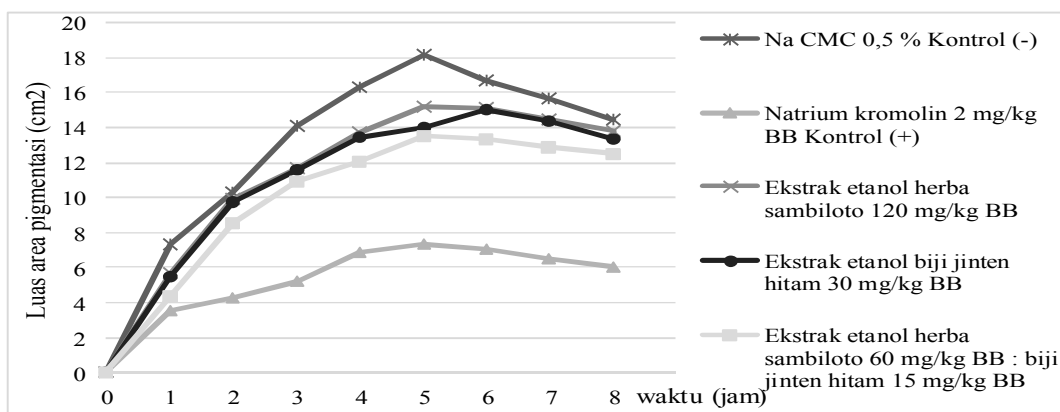
Kurva Gambar 1 menunjukkan bahwa kontrol positif (Na kromolin) berada paling rendah dimana berarti mampu menghambat reaksi anafilaksis kutan aktif paling baik atau dapat mengatasi alergi.

Kontrol negatif (Na CMC 0,5%) menunjukkan kurva yang sangat tinggi. Hal ini menunjukkan sensitisasi oleh ovalbumin (OVA) berhasil sebagai antigen, sedangkan kelompok perlakuan berada di bawah kurva kontrol negatif dimana hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol herba sambiloto (120 mg/kg BB tikus), biji jinten hitam (30 mg/kg BB tikus) dan herba sambiloto 60 mg/kg BB tikus : biji jinten hitam 15 mg/kg BB tikus dapat menghambat reaksi anafilaksis kutan aktif dengan baik, namun kombinasi antara kedua ekstrak etanol lebih baik dalam menghambat reaksi anafilaksis kutan dari pada ekstrak tunggal. Kandungan andrographolide dan neoandrographolide yang terdapat pada ekstrak sambiloto serta kandungan thymoquinone dan nigellone yang

terdapat pada ekstrak biji jinten hitam mampu menunjukkan efeknya dalam penghambatan reaksi anafilaksis yang terjadi pada tikus. Mengkombinasikan dua atau lebih simplisia tanaman bisa memberikan efek farmakologi yang sinergis atau aditif yang dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan efek samping pada simplisia tunggal (Kaufman *et al.* 1999; Tyler 1999; Donald 2000).

Selanjutnya untuk melihat kemampuan penghambatan reaksi anafilaksis kutan aktif maka dihitung

persentase daya anti-anafilaksis kutan aktif seperti ditunjukkan pada Tabel 1. Efek yang baik ditunjukkan dengan semakin kecilnya nilai AUC maka kemampuan menghambat luas area pigmentasi semakin baik, sehingga nilai persen daya anti-anafilaksis kutan aktif akan semakin besar atau dapat mengatasi dengan baik alergi yang disebabkan induksi ovalbumin.



Gambar 1. Kurva luas area pigmentasi (cm²) vs waktu (jam) pada punggung tikus dengan atau tanpa perlakuan ekstrak dan Na kromolin.

Tabel 1. Data AUC₀₋₈ area pigmentasi pada tikus dan persentase daya anti-anafilaksis aktif tiap perlakuan.

Kelompok Uji	AUC ₀₋₈ rata-rata (cm ² .jam)	Daya anti-anafilaksis kutan aktif (%)
Na CMC 0,5 % Kontrol (-)	105.7877 ± 2.88	
Natrium kromolin 2 mg/kg BB Kontrol (+)	43.9431 ± 3.23	58.46 ± 3.06
Ekstrak etanol herba sambiloto 120 mg/kg BB	92.6785 ± 4.91*	12.39 ± 4.64*
Ekstrak etanol biji jinten hitam 30 mg/kg BB	90.4395 ± 4.84*	14.51 ± 4.57*
Ekstrak etanol herba sambiloto 60 mg/kg BB : biji jinten hitam 15 mg/kg BB	82.1351 ± 3.09*	22.36 ± 2.92*

Data AUC₀₋₈ yang ditampilkan nilai rata-rata ± SD (n=5)

*Berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan positif (p<0,05)

Nilai AUC kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol herba sambiloto, biji jinten hitam dan keduanya berada di bawah kontrol negatif (Na CMC 0,5%) hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba sambiloto, biji jinten hitam dan keduanya mampu memberikan efek penghambatan terhadap reaksi anafilaksis kutan aktif atau dapat digunakan sebagai antialergi. Na kromolin sebagai kontrol positif memiliki nilai AUC yang paling kecil menunjukkan penghambatan reaksi anafilaksis kutan paling efektif.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kemampuan daya anti-anafilaksis kutan aktif dari ekstrak etanol herba sambiloto 120 mg/kg BB tikus adalah 12,39 %, ekstrak etanol biji jinten hitam 30 mg/kg BB tikus adalah 14,51 % dan ekstrak ekstrak sambiloto 60 mg/kg BB tikus : biji jinten hitam 15 mg/kg BB tikus adalah 22,36 %. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol sambiloto dan biji jinten hitam mampu menghambat reaksi anafilaksis kutan aktif, namun kombinasi dari keduanya dengan dosis ekstrak etanol herba sambiloto 60 mg/kg BB tikus : ekstrak biji jinten hitam 15 mg/kg BB tikus jauh lebih baik. Namun kemampuan penghambatan reaksi anafilaksis ekstrak etanol percobaan ini belum sebanding dengan natrium kromolin (kontrol positif) yang merupakan obat antialergi (antihistamin) sintetis. Terbukti dengan nilai AUC paling rendah dan nilai persen daya anti-anafilaksis kutan aktif paling tinggi. Hal ini sesuai dengan aktivitas natrium kromolin sebagai penghambat degranulasi sel mast dalam melepaskan

histamin dengan cara menghambat influks kalsium (Nugroho 2009).

Kemampuan natrium kromolin sebagai obat antialergi (antihistamin) sintetis memang belum sebanding dengan ekstrak herba sambiloto dan biji jinten hitam maupun kombinasinya. Namun, dari penelitian yang telah dilakukan dapat dilihat bahwa herba sambiloto dan biji jinten hitam memiliki kemampuan dalam menghambat reaksi alergi yang dapat dilihat dari daya hambat terhadap reaksi anafilaksis kutan aktif, dan hasil dari kombinasi kedua bahan ini menunjukkan hasil yang lebih baik dari pada penggunaan tunggal. Karena herba sambiloto dengan kandungan andrographolide dan neoandrographolide serta biji jinten hitam dengan kandungan nigellone dan thymoquinone jika dikombinasi akan bekerja sama dalam memberikan efek penghambatan degranulasi sel mast.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diperoleh kesimpulan bahwa:

Ekstrak etanol herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan kombinasi keduanya memberikan efek anti alergi terhadap reaksi anafilaksis kutan aktif pada tikus putih yang diinduksi ovalbumin (OVA).

Ekstrak etanol yang paling efektif adalah kombinasi herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dengan dosis 60 mg/kg BB : 15 mg/kg BB tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldi Y. 2006. Uji efek antialergi dari tumbuhan *Andrographis paniculata* Nees. dan *Blumea balsamifera* (L) DC [Thesis]. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Baratawijaja KG, Rengganis I. 2012. *Imunologi Dasar*. Edisi ke X. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Chakravarty N. 1993. Inhibition of histamin release from mast cell by Nigellon. *Intl J Pharm* 70:237-242.
- Junarsa NC. 2006. Efek herba sambiloto (*Andrographis herba*) sebagai imunodulator pada mencit dengan dermatitis alergika [Karya Tulis Ilmiah]. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.
- Dewi N. 2013. *Khasiat & Cara Olah Sambiloto untuk Menumpas Berbagai Penyakit*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Donald PB. 2000. Medicinal Plants and Phytomedicines. Linking Plant Biochemistry and Physiology to Human Health. *Plant Physiology* 124: 507-514.
- Ediati S, Nugroho AE, Sagala YV. 2014. Active cutaneous anaphylaxis-inhibitory activity of the *n*-hexane extract of *Morinda citrifolia* L. Fruits in hepatitis B Vaccine-induced wistar rats. *Trad. Med. J.* 9(1): 36-42.
- El Gazzar MA, El Mezayed R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Drekin SC. 2006. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharmacol* 6:1135-1142.
- Gupta PP, JS Tandon and GK Patnaik, 1998. Antiallergic activity of andrographolides isolated from *Andrographis paniculata* (Burm. F) wall. *Pharm. Biol* 36: 72-74.
- Ikawati Z, Supardjan AM, Listya SA. 2007. Pengaruh senyawa heksagamavunon-1 (HGV-1) terhadap inflamasi akut akibat reaksi anafilaksis kutaneus aktif pada tikus wistar jantan terinduksi ovalbumin. Di dalam: *Kemajuan Terkini Riset*. Yogyakarta: Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Universitas Gadjah Mada. Hal. 36-45.
- Kaufman PB, Cseke LJ, Warber S, Duke JA, Brielmann HL. 1999. *Natural Products from Plants*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Khomsan A. 2009. *Rahasia Sehat dengan Makanan Berkhasiat*. Jakarta: Kompas Media Nusantara. Hal. 259.
- Natania BL. 2010. Pemberian ovalbumin sebagai penyebab alergi pada marmot [Skripsi]. Bogor: Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Nugroho AE. 2009. Natrium kromolin, obat penghambat degranulasi sel mast, lebih efektif terhadap sel mast jaringan ikat dibanding sel mast mukosa. *Jurnal Farmasi Indonesia* 6:6-11.
- Rahardjo SS, Endang LP. 2006. Pengaruh ekstrak sambiloto terhadap kadar histamin serum dan gambaran histologis saluran pernafasan mencit balb/c model asma alergi. [Penelitian Dosen Muda]. <http://sirine.uns.ac.id/penelitian.php?act=detail&idp=13> [12 November 2013].
- Raisa N. 2011. Uji aktivitas imunostimulan kombinasi ekstrak etanol meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan jinten hitam (*Nigella sativa* L.) pada tikus putih jantan [Skripsi]. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Program Studi Farmasi, Universitas Indonesia.
- Simons FE. 2009. Anaphylaxis recent advances in assessment and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol* 124(4):625-636.
- Subiyanto AA, Diding. 2008. Pengaruh minyak jinten hitam (*Nigella sativa* L.) terhadap derajat inflamasi saluran nafas. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 6:200-204.

Syamsu. 2001. *Anafilaksis*. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. Hal 43, 44.

Tanjung A, Yuniastuti E. 2006. *Prosedur Diagnostik Penyakit Alergi*. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.

Tyler VE. 1999. Phytomedicines: back to the future. *J Nat Prod* 62:1589–1592.

Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. 2000. Immunoglobulin E: Importance in parasitic infections and hypersensitivity response. *J. Archive of Pathology and Laboratory Medicine* 124:1382-1385.