

Literature Review: Efek *Nigella Sativa* terhadap Sitokin dan Sel Darah Putih sebagai Respons Imun

Frisca Nur Shinta Anggraini

Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya

*e-mail: frisca.nur.inta-2021@fkm.unair.ac.id

ABSTRAK

Nigella sativa telah lama dipercaya sebagai obat tradisional yang mujarab dalam menyembuhkan penyakit tertentu. Banyak penelitian mengenai *Nigella sativa* telah dilakukan dan menunjukkan beragam manfaat yang diberikan oleh *Nigella sativa*, salah satunya sebagai imunomodulator. Efek imunomodulator *Nigella sativa* berperan dalam imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Sel darah putih dan subtipeanya berkaitan dengan imunitas seluler karena terbentuknya komponen seluler imunitas, sedangkan sitokin berperan penting dalam mengatur respons imun tubuh dengan menghubungkan imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Literatur ini bertujuan untuk memeriksa dan menganalisis hasil studi terkait pengaruh *Nigella sativa* terhadap kadar sitokin dan sel darah putih sebagai respons imun, serta membandingkan efek yang diberikan berdasar subjek intervensinya. Telaah literatur menggunakan studi yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir pada jurnal internasional berbahasa Inggris dengan pencarian melalui PubMed dan ScienceDirect. Telaah studi uji eksperimental pada hewan dengan kondisi penyakit tertentu dan uji klinis pada manusia sehat dan sakit yang menggunakan *Nigella sativa* menunjukkan adanya pengaruh positif terhadap kadar interleukin dan sel darah putih dan subtipeanya, serta kadar sitokin lainnya.

Kata kunci : *Nigella sativa*, sistem imun, imunomodulator, thymoquinone.

ABSTRACT

Nigella sativa has long been believed to be an effective traditional medicine in curing certain diseases. Many studies have been conducted on *Nigella sativa* and show the various benefits provided by *Nigella sativa*, one of which is as an immunomodulator. The immunomodulatory effects of *Nigella sativa* play a role in innate immunity and adaptive immunity. White blood cells and their subtypes are related to cellular immunity because they form the cellular components of immunity, while cytokines play an important role in regulating the body's immune response by connecting innate immunity and adaptive immunity. This literature aims to examine and analyze the results of studies regarding the effect of *Nigella sativa* on cytokine levels and white blood cells as an immune response, as well as comparing the effects provided based on the subject of intervention. Literature review using studies published in the last 10 years (2014-2024) in international English-language journals by searching via PubMed and ScienceDirect. Study of experimental test studies on animals with certain disease conditions and clinical trials on healthy and sick humans using *Nigella sativa* shows a positive influence on levels of interleukins and white blood cells and their subtypes, as well as levels of other cytokines

Keywords : *Nigella sativa*, immune system, immunomodulatory, thymoquinone

PENDAHULUAN

Nigella sativa (N. sativa) dari famili Ranunculaceae (*buttercup*) atau umumnya disebut jintan hitam, nigella, dan kalonji, adalah makanan obat dengan berbagai manfaat kesehatan, seperti pelindung hati dan gastro, efek antidiabetik, antihipertensi, bronkodilator, imunomodulator, antiinflamasi, antihiperlipidemia, antioksidan, dan antikanker (Ermumucu et al., 2017; Hosseinzadeh et al., 2017). *Nigella sativa* mengandung beberapa macam asam lemak dan minyak atsiri pada bijinya antara lain, palmitoleate, oleat, asam linoleate, arakidonat, dan eicodadieneoic, serta beberapa pitosterol, yaitu campesterol, kolesterol, $\Delta 7$ -avenasterol, $\Delta 7$ -stigmasterol, dan $\Delta 5$ -avenasterol. Kandungan lainnya dari *Nigella sativa* juga terdapat alkaloid pirazol, alkaloid isoquinoline, dan terpen (Ahmad et al., 2021; Kooti et al., 2016).

Pengobatan dengan *Nigella sativa* telah digunakan dalam waktu yang lama. *Nigella sativa* seringkali digunakan sebagai obat tradisional yang diyakini menjadi obat mujarab untuk menyembuhkan berbagai penyakit pencernaan dan pernafasan, seperti kondisi diare dan asma. Tidak hanya itu, penggunaan *Nigella sativa* di Asia digunakan untuk pengobatan berbagai alergi dalam kebudayaan kunonya. Manfaat lain dari *Nigella sativa* yang diketahui memiliki pengaruh, yaitu batuk, sakit kepala, eksim, influenza, demam, anoreksia, bronkitis, dan masalah kesehatan lainnya (Ciesielska-Figlon et al., 2023). Komponen utama dari

Nigella sativa yang menjadi karakteristik farmakologis adalah komponen kinanya, khususnya timokuinon (*thymoquinone/TQ*) (Alsalahi et al., 2024).

Efek terapeutik *Nigella sativa* pada beberapa penyakit telah dibuktikan di banyak penelitian melalui uji eksperimental dan uji klinis. Salah satu efek dari penggunaan *Nigella sativa* dapat berperan sebagai agen imunomodulator. Sistem kekebalan terdiri dari beberapa jaringan sel, protein, dan organ limfoid yang berhubungan untuk melindungi dari infeksi dan mikroba. Sistem imunitas meliputi imunitas bawaan dan imunitas adaptif. Efek imunomodulator *Nigella sativa* pada kedua imunitas tersebut, serta mediator dan pembawa pesan terkait telah dipelajari secara ekstensif (Khazdair et al., 2021; M. L. Salem, 2005). Sel darah putih dan subtype yang dimiliki (basofil, neutrofil, limfosit, monosit, dan eosinofil) membentuk reaksi inflamasi dan komponen seluler imunitas sebagai respons cedera dan patogen. Imunitas seluler dapat diperkirakan dengan jumlah sel darah putih total dan subtipe (Alsalahi et al., 2024).

Sitokin merupakan senyawa polipeptida yang diproduksi oleh sel-sel endotel di tempat cedera (*injury*) dan sel-sel imun (makrofag, monosit, limfosit) di seluruh tubuh sebagai respon metabolik terhadap infeksi dan trauma. Fungsi utama sitokin untuk meregulasi peradangan dan berperan penting dalam mengatur respons imun. Sitokin akan menghubungkan imunitas adaptif dan bawaan, memediasi pelepasan respons imun secara efektif, serta lingkungan mikro makrofag terpengaruh (Duque & Descoteaux, 2014). Tujuan dari dilakukannya *literature review* ini untuk menganalisis pengaruh *Nigella sativa* terhadap sitokin dan sel darah sebagai respons imun.

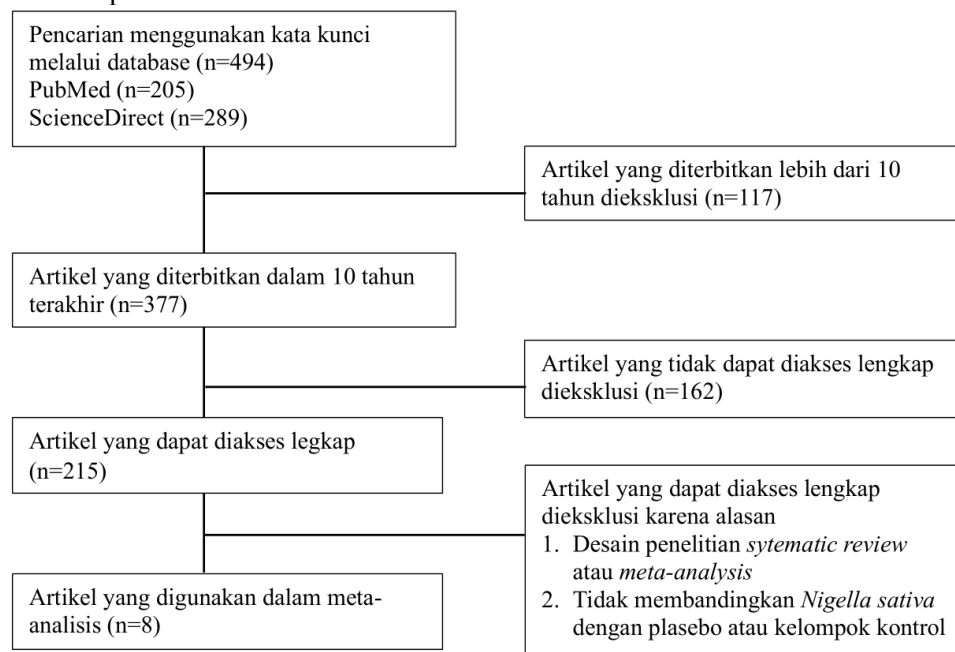
METODE PENELITIAN

Metode dalam penelitian ini menggunakan metode studi pustaka atau *literature review*. *Literature review* adalah suatu kajian ilmiah untuk memudahkan pembahasan yang berfokus pada satu topik tertentu sehingga gambaran mengenai perkembangan suatu topik tertentu tersebut dapat diperoleh. Penggunaan metode *literature review* memberikan manfaat dalam menunjukkan perkembangan suatu kerangka teori (Cahyono et al., 2019).

Kriteria inklusi dan eksklusi diterapkan untuk memperoleh sumber artikel yang sesuai dengan topik. Kriteria inklusi yang digunakan dalam proses pemilihan artikel antara lain:

- 1) artikel termasuk dalam jurnal internasional yang berbahasa inggris,
- 2) metode yang digunakan dalam penelitian dapat menunjukkan perbedaan efek intervensi *Nigella sativa* dengan kelompok kontrol,
- 3) serta subjek penelitian pada hewan dan manusia dimasukkan.

Di lain sisi, kriteria eksklusi dari proses pemilihan ini adalah artikel yang tidak dapat diakses secara gratis, penelitian berupa *systematic review* ataupun meta-analisis dan artikel yang tidak membahas pengaruh *Nigella sativa* terhadap imunitas tubuh.



Gambar 1. Alur Pencarian Artikel

Sumber studi pustaka diperoleh melalui pencarian pada PubMed dan ScienceDirect dengan mencari artikel ilmiah yang diterbitkan dalam waktu sepuluh tahun terakhir. Artikel dalam bahasa Inggris yang

terpublikasi dicari dengan kata kunci “*Nigella sativa*” OR “thymoquinone” AND “immunomodulator” agar artikel yang membahas mengenai pengaruh pemberian *Nigella sativa* terhadap respons imun dapat tersaring dengan baik. Selain itu, penulis menerapkan fitur penyaring (*filter*) artikel yang terbit dalam sepuluh tahun terakhir dan *free full text* agar penulis dan semua pembaca lainnya dalam penelitian ini dapat mengakses artikel yang terpilih secara gratis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nigella sativa memberikan peningkatan imun tubuh yang baik berdasarkan hasil dari **Tabel 1** dan **Tabel 2**. Beberapa penelitian eksperimental menunjukkan adanya penurunan pada bermacam kadar interleukin, seperti IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-13, IL-17, IL-23, penurunan sel darah putih dan eosinofil, serta peningkatan kadar IFN- γ (**Tabel 1**). Di samping itu, penelitian dengan uji klinis pada manusia juga menunjukkan adanya penurunan IL-1 β , IL-6, penurunan eosinofil, dan peningkatan kadar IFN- γ (**Tabel 2**). Dosis yang digunakan pada penelitian eksperimental berkisar antara 0,02-10 mg/kg/hari, sedangkan dosis yang digunakan pada penelitian klinis berkisar antara 0,5-2 g/hari.

Nigella sativa terkenal sebagai obat berbagai penyakit dan terbukti mempengaruhi sistem kekebalan tubuh dengan memodulasi sitokin. Penelitian May et al. (2012) menunjukkan pemblokiran IL-13 dapat membei pengaruh normal pada aktivitas sel imun bawaan, termasuk sel dendrit, sel epitel, dan sel yang menimbulkan alergen pada sel T. Hasil penelitian Fallahi et al. (2016) telah menunjukkan hasil yang sejalan sehingga pemberian thymoquinone dan alpha-hederin berpotensi memberikan efek penyembuhan dan mencegah perubahan lebih lanjut. Ekspresi IL-6, IL-17, dan IL-23 pada penelitian Hikmah et al. (2022) mengalami pengurangan pada intervensi *Nigella sativa*. Namun, terdapat hasil yang kontras terkait IL-7 bahwa *Nigella sativa* tidak mengurangi IL-17 secara signifikan dan tidak memiliki efek terhadap Th17 sebagai produser terbesar dari IL-17 (Kheirouri et al., 2016; Li et al., 2015).

Sitokin IL-4 dan IL-13 sebagai pertanda dari produksi sitokin T2 telah terhambat pada intervensi dengan TQ pada penelitian Günel et al. (2017). Pelepasan sitokin Th2 yang terhambat pada intervensi TQ menunjukkan bahwa TQ dapat mengontrol respons sitokin Th2 dan potensi terapeutik TQ pada alergi rhinitis. Aktivasi IgE menghasilkan sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-1 β , tetapi berhasil dihambat dengan kuat oleh TQ pada mukosa nasal dari tikus dengan alergi rhinitis. Namun, IL-10 yang meregulasi sel T dan berungsi dalam menghambat efek proinflamasi sel mast dan eosinophil juga terhambat. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh efek inhibitor TQ.

Penelitian Keyhanmanesh et al. (2015) juga membuktikan bahwa *Nigella sativa* dapat menurunkan kadar IL-4 dan meningkatkan kadar serum IFN- γ dibandingkan kelompok sensitisasi. Sejalan dengan penelitian tersebut, penelitian yang dilakukan oleh Salem et al. (2017) juga menunjukkan adanya peningkatan IFN- γ pada kedua kelompok yang diberikan bubuk benih *Nigella sativa* dengan dosis yang berbeda. Pengurangan level serum IgE pada pemberian 2 g *Nigella sativa* mungkin berhubungan dengan tingginya kadar IFN- γ . IFN- γ menekan reaksi inflamasi pada asma (Chung, 2001). Kejadian tersebut menunjukkan konstituen *N. sativa*, alpha-hederine dan TQ, memiliki efek penghambatan pada Th2 dan efek stimulasi pada sel pembantu Th1.

Lemak tubuh yang berlebih pada seseorang dengan obesitas akan memicu peradangan berkelanjutan sehingga jaringan adiposa selanjutnya melepaskan sitokin. Metabolisme akan terganggu akibat kondisi peradangan tersebut dan menyebabkan ketidakseimbangan lipi, seperti peningkatan LDL-C dan trigliserida, serta penurunan HDL-C. Kadar sitokin proinflamasi yang semakin meningkat akan memperparah peradangan, aterosklerosis berkembang cepat, dan potensi risiko kejadian kardiovaskular meningkat (Ridker, 2016; Ridker et al., 2020). Penelitian Razmpoosh et al. (2024) melakukan pengamatan pada ekspresi gen PBMC IL-6, IL-1 β , dan leptin dan ditemukan penurunan signifikan menunjukkan potensi peradangan pada obesitas dapat terkontrol setelah suplementasi minyak *Nigella sativa*. Kemungkinan mekanisme di balik efek antiinflamasi suplemen *Nigella sativa* terletak pada asam lemak tak jenuh rantai panjang, zat bioaktif, dan regulasi ekspresi gen IL-1, IL-6, dan leptin sebagai penanda proinflamasi (Ahmad et al., 2021).

Penelitian dengan pemberian *Nigella sativa* berperan dalam penurunan sel darah putih dan eosinophil. Saadat et al. (2015) melakukan intervensi alpha-hiderin dengan dua dosis berbeda dapat menurunkan jumlah total sel darah putih, jumlah basophil dan eosinofil, serta meningkatkan jumlah monosit, limfosit, dan neutrofil. Perubahan tersebut terjadi ketika hewan belum dilakukan induksi asma yang peka terhadap ovalbumin sehingga hal ini menunjukkan injeksi alpha-hiderin pada tikus sebelum induksi akan berdampak besar terhadap jumlah sel darah putih total dan eosinofil. Penelitian Koshak et al. (2017) juga menemukan adanya penurunan jumlah eosinofil darah tepi yang signifikan. Peradangan asma terjadi karena peran utama yang dimainkan oleh sel eosinofil dan eosinofil menjadi *biomarker* penting pada uji coba asma.

Tabel 1. Karakteristik Penelitian Eksperimental *Nigella sativa* pada Hewan

Studi	Tanaman	Dosis /Durasi	Keterangan Model	Hasil
Fallahi et al., 2016	Alpha-hederin	0,02 mg/kg dosis tunggal	Tikus OVA-sensitized	Penurunan kadar miRNA-126, IL-13 mRNA dan perubahan patologis
Hikmah et al., 2022	Ekstrak <i>Nigella sativa</i> (TQ)	Ekstrak PIL+ <i>Nigella sativa</i> L. 4,8 g/kg/hari + Na CMC 0,2% selama 28 hari (intragastric)	Tikus Pristane Induced Lupus (PIL)	Eksresi sitokin Interleukin (IL) (IL-17, IL-6, IL-23) pada kelompok <i>Nigella sativa</i> L. paling rendah di antara kelompok intervensi lainnya dan kontrol
Günel et al., 2017	Thymoquinone (TQ)	3 dan 10 mg/kg selama 21 hari	Tikus OVA dengan alergi rhinitis	Penurunan kadar IL-4, IgE, TNF- α , dan IL-1 β serta penurunan infiltrasi dan edema eosinofil
Saadat et al., 2015	Alpha-hederin	0.3 and 3 mg/kg	Marmut OVA-sensitized	Penurunan jumlah total sel darah putih dan eosinofil
Keyhanmanesh et al., 2015	Alpha-hederin	0.3 and 3 mg/kg	Marmut OVA-sensitized	Penurunan kadar IL-4 dan IL-17 dalam darah, serta peningkatan kadar IFN- γ

Studi	Intervensi	Dosis (Durasi)	Keterangan Model	Hasil
Razmpoosh et al., 2024	Suplemen <i>Nigella sativa</i>	2000 mg/hari (8 minggu)	Wanita sehat 25-55 tahun dengan IMT antara 25 dan 35 kg/m ²	Penurunan ekspresi mRNA dan kadar serum IL-1 β dengan ukuran efek cukup-tinggi, serta mengurangi ekspresi dan kadar serum IL-6 dengan ukuran efek yang besar secara signifikan
Salem et al., 2017	Bubuk benih <i>Nigella sativa</i>	1 dan 2 g/hari atau 13 dan 26 mg/kg/hari (3 bulan)	Pasien dewasa yang terdiagnosis asma	Kedua dosis memberikan peningkatan yang signifikan terhadap serum IFN- γ
Koshak et al., 2017	Minyak <i>Nigella sativa</i>	500 mg dua kali per hari selama 4 minggu	Pasien dewasa yang terdiagnosis asma	Penurunan kadar eosinofil secara signifikan
Salem et al., 2023	Bubuk benih <i>Nigella sativa</i>	0.5, 1 g, 2 g/hari (4 minggu)	Mahasiswa sehat	Peningkatan signifikan pada jumlah limfosit total, jumlah CD3+ dan CD4+ hanya terlihat pada dosis 1 g <i>Nigella sativa</i> . Namun, peningkatan tersebut turun ketika diberikan dosis 2 g.

Penelitian terkait penggunaan bubuk benih *Nigella sativa* yang dilakukan oleh Salem et al. (2023) dengan subjek mahasiswa sehat memberikan hasil adanya peningkatan limfosit pada pemberian dosis 1 g, tetapi menurun pada pemberian dosis 2 g. Peningkatan limfosit pada dosis 1 g dapat disebabkan oleh efek immunopotensi dari *Nigella sativa* terhadap sistem kekebalan tubuh. Jumlah total CD3+ dan CD4+ meningkat secara signifikan pula. *Nigella sativa* terbukti memiliki potensi untuk merangsang produksi sel kekebalan tertentu yang penting dalam respons kekebalan tubuh terhadap infeksi dan penyakit. Kandungan TQ yang telah terbukti memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi juga dapat mempengaruhi terjadinya peningkatan limfosit tersebut. TQ ditemukan menghambat NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang diinduksi oleh CLP (Guo et al., 2020).

SIMPULAN

Nigella sativa memiliki pengaruh positif terhadap respons imun dan sistem kekebalan tubuh. Pemberian dosis *Nigella sativa* yang berbeda juga berpotensi mengakibatkan adanya perbedaan efek sehingga hal ini perlu diperhatikan. Penjelasan yang lebih mendalam mengenai mekanisme spesifik dibalik reaksi imunitas seluler, seperti interleukin, serta sel darah putih dan subtipe lainnya memerlukan penelitian lebih lanjut melalui uji klinis yang lebih terstandar.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Saad, H. H., Wahab, S., Khan, M. I., Ali, M., Mohan, S., Hakeem, K. R., & Athar, M. T. (2021). An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *Journal of Herbal Medicine*, 25,

100404. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100404>

- Alsalahi, A., Maarof, N. N. N., Alshawsh, M. A., Aljaberi, M. A., Qasem, M. A., Mahuob, A., Badroon, N. A., Mussa, E. A. M., Hamat, R. A., & Abdallah, A. M. (2024). Immune stimulatory effect of *Nigella sativa* in healthy animal models: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 10(6), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27390>
- Cahyono, E. A., Sutomo, & Harsono, A. (2019). Literatur Review: Panduan Penulisan dan Penyusunan. *Jurnal Keperawatan*, 12.
- Chung, F. (2001). Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon- γ . *Mediators of Inflammation*, 10(2), 51–59. <https://doi.org/10.1080/09629350120054518>
- Ciesielska-Figlon, K., Wojciechowicz, K., Wardowska, A., & Lisowska, K. A. (2023). The Immunomodulatory Effect of *Nigella sativa*. *Antioxidants*, 12(7), 1340. <https://doi.org/10.3390/antiox12071340>
- Duque, G. A., & Descoteaux, A. (2014). Macrophage Cytokines: Involvement in Immunity and Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
- Ermumucu, K., Şeyda, M., & Şanlıer, N. (2017). BLACK CUMIN (*Nigella sativa*) AND ITS ACTIVE COMPONENT OF THYMOQUINONE: EFFECTS ON HEALTH. *Journal of Food and Health Science*, 3(4), 170–183. <https://doi.org/10.3153/JFHS17020>
- Fallahi, M., Keyhanmanesh, R., Khamaneh, A. M., Ebrahimi Saadatlou, M. A., Saadat, S., & Ebrahimi, H. (2016). Effect of Alpha-Hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on miRNA-126, IL-13 mRNA levels and inflammation of lungs in ovalbumin-sensitized male rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(1), 77–85.
- Günel, C., Demirci, B., Meteoglu, İ., Yilmaz, M., Ömürlü, İ. K., & Kocatürk, T. (2017). The anti-inflammatory effects of thymoquinone in a rat model of allergic rhinitis. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*, 27(5), 226–232. <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2017.58997>
- Guo, L.-P., Liu, S.-X., Yang, Q., Liu, H.-Y., Xu, L.-L., Hao, Y.-H., & Zhang, X.-Q. (2020). Effect of Thymoquinone on Acute Kidney Injury Induced by Sepsis in BALB/c Mice. *BioMed Research International*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/1594726>
- Hikmah, Z., Endaryanto, A., Ugrasena, I. D. G., Rahaju, A. S., & Arifin, S. (2022). *Nigella sativa* L. as immunomodulator and preventive effect on renal tissue damage of lupus mice induced by pristane. *Heliyon*, 8(4), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09242>
- Hosseinzadeh, H., Tavakkoli, A., Mahdian, V., & Razavi, B. M. (2017). Review on Clinical Trials of Black Seed (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(3), 179–193. <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.021>
- Keyhanmanesh, R., Saadat, S., Mohammadi, M., Shahbazfar, A. A., & Fallahi, M. (2015). The protective effect of α -hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on lung inflammation and blood cytokines in ovalbumin sensitized Guinea pigs. *Phytotherapy Research*, 29(11), 1761–1767. <https://doi.org/10.1002/ptr.5429>
- Khazdair, M. R., Gholamnezhad, Z., Rezaee, R., & Boskabady, M. H. (2021). A qualitative and quantitative comparison of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* immunomodulatory effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111774. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111774>
- Kheirouri, S., Hadi, V., & Alizadeh, M. (2016). Immunomodulatory Effect of *Nigella sativa* Oil on T Lymphocytes in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Immunological Investigations*, 45(4), 271–283. <https://doi.org/10.3109/08820139.2016.1153649>
- Kooti, W., Hasanzadeh-Noohi, Z., Sharafi-Ahvazi, N., Asadi-Samani, M., & Ashtary-Larky, D. (2016). Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chinese Journal*

of *Natural Medicines*, 14(10), 732–745. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(16\)30088-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(16)30088-7)

- Koshak, A., Wei, L., Koshak, E., Wali, S., Alamoudi, O., Demerdash, A., Qutub, M., Pushparaj, P. N., & Heinrich, M. (2017). *Nigella sativa* Supplementation Improves Asthma Control and Biomarkers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 31(3), 403–409. <https://doi.org/10.1002/ptr.5761>
- Li, D., Guo, B., Wu, H., Tan, L., Chang, C., & Lu, Q. (2015). Interleukin-17 in systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *Autoimmunity*, 48(6), 353–361. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1037441>
- May, R., Monk, P., Cohen, E., Manuel, D., Dempsey, F., Davis, N., Dodd, A., Corkill, D., Woods, J., Joberty-Candotti, C., Conroy, L., Koentgen, F., Martin, E., Wilson, R., Brennan, N., Powell, J., & Anderson, I. (2012). Preclinical development of CAT-354, an IL-13 neutralizing antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *British Journal of Pharmacology*, 166(1), 177–193. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01659.x>
- Razmpoosh, E., Safi, S., Mazaheri, M., Khalesi, S., Nazari, M., Mirmiran, P., & Nadjarzadeh, A. (2024). A crossover randomized controlled trial examining the effects of black seed (*Nigella sativa*) supplementation on IL-1 β , IL-6 and leptin, and insulin parameters in overweight and obese women. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04226-y>
- Ridker, P. M. (2016). From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1. *Circulation Research*, 118(1), 145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>
- Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Glynn, R. J., Bradwin, G., Hasan, A. A., & Rifai, N. (2020). Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *European Heart Journal*, 41(31), 2952–2961. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160>
- Saadat, S., Mohammadi, M., Fallahi, M., keyhanmanesh, R., & Aslani, M. R. (2015). The protective effect of α -hederin, the active constituent of *Nigella sativa*, on tracheal responsiveness and lung inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Journal of Physiological Sciences*, 65(3), 285–292. <https://doi.org/10.1007/s12576-015-0367-6>
- Salem, A., Bamosa, A., Alam, M., Alshuraim, S., Alyalak, H., Alagga, A., Tarabzouni, F., Alisa, O., Sabit, H., Mohsin, A., Shaikh, M., Farea, A., Alshammari, T., & Obeid, O. (2023). Effect of *Nigella sativa* on general health and immune system in young healthy volunteers; a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *F1000Research*, 10, 1199. <https://doi.org/10.12688/f1000research.73524.2>
- Salem, A. M., Bamosa, A. O., Qutub, H. O., Gupta, R. K., Badar, A., Elnour, A., & Afzal, M. N. (2017). Effect of *Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Annals of Saudi Medicine*, 37(1), 64–71. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2017.64>
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13–14), 1749–1770. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.06.008>