

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Adenokarsinoma Mamma

Hampir seluruh keganasan payudara berasal dari duktus atau lobulus payudara yang merupakan jaringan kelenjar, maka disebut adenokarsinoma mamma/payudara.² Insidensi kanker payudara masih yang tertinggi nomor 1 di negara maju, sedangkan di Indonesia insidensinya nomor 2 setelah kanker leher rahim dan diperkirakan dalam waktu singkat akan merupakan kanker dengan insidensi tertinggi.^{1,2}

Studi epidemiologi telah banyak memberikan informasi penting mengenai faktor resiko kanker payudara. Deteksi dini kanker payudara sangat penting karena berhubungan dengan *outcome* terapi sehingga sangat perlu untuk mengetahui faktor-faktor resiko kanker payudara. Faktor-faktor resiko yang penting terjadinya kanker payudara adalah usia, riwayat keluarga dengan kanker payudara, riwayat reproduksi, dan paparan karsinogen spesifik.^{2,3,20} Lynch dan Lynch⁴ mendokumentasikan 32% dari 325 pasien mempunyai riwayat keluarga dengan kanker payudara. Hal ini terjadi diduga berhubungan dengan faktor hormonal dan mutasi gen. Mutasi gen pada kanker payudara yang diturunkan yaitu gen BRCA1, BRCA2, TP53, dan PTEN. Mutasi pada TP53 dan PTEN ditemukan hanya pada kurang dari 1% kasus. Studi populasi lain menunjukkan hanya sebagian kecil kasus yaitu 5% - 10% yang diakibatkan oleh mutasi yang diwariskan pada gen BRCA1 dan BRCA2. Mutasi gen-gen ini diturunkan secara autosomal dominan dengan berbagai penetrasi. Mutasi pada gen-gen ini dapat

menyebabkan terjadinya kanker payudara, kanker ovarium, dan sarkoma yang di diagnosis pada usia muda (< 40 tahun). Karakteristik penderita dengan kemungkinan mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 adalah :

1. Kanker payudara didiagnosis pada usia dini.
2. Kanker ovarium didiagnosis pada usia berapa pun.
3. Kanker payudara bilateral.
4. Riwayat kanker payudara dan kanker ovarium.

Banyak faktor resiko kanker payudara dihubungkan dengan paparan hormon reproduksi wanita termasuk paparan pada saat janin di uterus oleh hormon estrogen yang tinggi. Semakin tua seorang wanita mendapatkan *menarche* maka resiko menderita kanker payudara semakin rendah, meskipun tidak jelas pengaruh lama siklus menstruasi dan ketraturan menstruasinya berkontribusi pada faktor resiko kanker payudara. Level hormon mungkin lebih tinggi selama masa reproduksi pada wanita yang mengalami *menarche* usia dini dibanding wanita yang *menarche*-nya belakangan. Insidensi kanker payudara meningkat tajam pada usia tertentu namun pada saat meneopause insidensinya menurun tajam sampai hampir 1/6 dari sebelum menopause. Ooforektomi sebelum usia 50 tahun memberikan efek perlindungan yang cukup besar, bahkan pada wanita yang mempunyai riwayat keluarga dengan kanker payudara/BRCA1 dan BRCA2 *carriers*. Dengan demikian, total durasi paparan estrogen endogen atau metabolitnya tampaknya sangat penting dalam memberikan kontribusi terhadap risiko kanker payudara.²⁰

Negara-negara yang penduduknya mengkonsumsi tinggi lemak angka insidensi kanker payudara lebih tinggi daripada yang mengonsumsi rendah lemak seperti pada negara-negara berkembang. Konsumsi alkohol, obesitas, dan aktivitas fisik yang kurang juga berhubungan secara positif dengan angka kejadian kanker payudara.

Prognosis dan penentuan jenis terapi sangat ditentukan oleh stadium kanker payudara. Klasifikasi stadium menurut UICC (*Union Internationale Contra Le Cancer*) dibagi menjadi 4 stadium berdasarkan gambaran gejala klinik, yaitu ukuran tumor dan ekstensi ke jaringan sekitarnya, adanya metastase ke kelenjar kelenjar getah bening dan metastase jauh dari tumornya. Semakin tinggi stadiumnya angka harapan hidupnya semakin rendah.^{2,3,20}

Pengobatan kanker payudara bertujuan untuk mendapatkan kesembuhan yang tinggi dengan kualitas hidup yang baik. Terapi kanker payudara dapat bersifat kuratif atau paliatif. Terapi kuratif ditandai oleh adanya periode bebas penyakit (*disease free interval*) dan peningkatan harapan hidup (*overall survival*) dilakukan pada stadium I, II, dan III. Terapi paliatif bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup tanpa adanya periode bebas penyakit, umumnya dilakukan pada stadium IV. Kesembuhan yang tinggi dengan kualitas hidup yang baik akan tercapai bila kanker diterapi pada stadium dini. Modalitas terapi kanker payudara untuk penanganan lokal yaitu pembedahan dan radioterapi, sedangkan untuk penanganan sistemik yaitu kemoterapi, terapi hormonal, dan *targeted therapy*.^{2,3}

2.1.1. Diameter Massa Tumor Adenokarsinoma Mamma

Diameter massatumor dipengaruhi oleh laju pertumbuhan tumor tersebut. Laju pertumbuhan kanker payudara jauh lebih cepat dibanding dengan jaringan normal maupun tumor jinak payudara, yang pada akhirnya akan menyebabkan infiltrasi ke jaringan sekitar (invasi lokal) dan ke tempat jauh (metastasis). Laju pertumbuhan tumor ganas yang cepat secara umum berkaitan dengan tingkat diferensiasinya.²¹

Diameter massa tumor merupakan faktor prognosis yang penting dalam kasus karsinoma invasif payudara. Ukuran tumor secara langsung berhubungan dengan probabilitas peningkatan regional metastasis, peningkatan keterlibatan kelenjar getah bening aksila, peningkatan rekurensi dan kematian. Prognosis karsinoma invasif payudara dengan diameter 0,1 – 5 mm dibandingkan dengan diameter 6 – 10 mm dilaporkan kasus metastasis ke KGB aksila hanya 7,7% dan 12,5%. Ukuran tumor dengan diameter 1 cm atau kurang mempunyai resiko rekurensi rendah. *Five-year disease free survival* pada pasien dengan limfonodi negatif pada diameter tumor kurang atau sama dengan 1 cm adalah antara 92% s/d 96%. Pada penelitian *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ten-years relapse-free survival* 91%.²²

2.2. Pembelahan Mitosis dan Indeks Mitosis

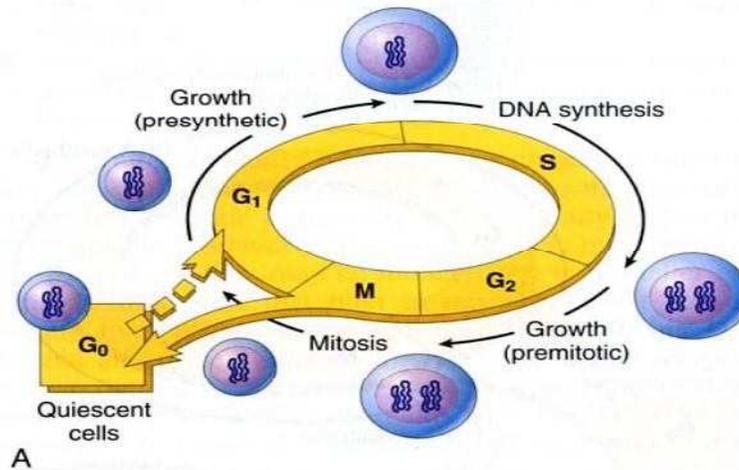
2.2.1. Pembelahan Mitosis

Pembelahan mitosis terjadi pada sel-sel tubuh, bertujuan untuk memperbaiki sel-sel yang telah rusak/tua. Hasil utama dari mitosis adalah pembagian genom sel awal kepada dua sel anakan. Karena tiap sel anakan harus identik secara genetik dengan sel awal, sel awal harus menggandakan tiap kromosom sebelum melakukan mitosis. Proses pembelahan sel melalui satu seri mekanisme pemeriksaan (*checkpoint*) dan fase yang tetap, proses ini disebut dengan siklus sel. Pada sel normal, kerusakan DNA dan defek replikasi dapat dikenali oleh mekanisme kontrol siklus sel yang menyebabkan siklus sel berhenti, perbaikan DNA, dan atau proses apoptosis. Siklus sel dibedakan menjadi dua fase, yaitu interfase dan mitosis. Interfase terdiri atas 3 fase yaitu fase G (*growth* atau *gap*), fase S (*synthesis*), fase G₂ (*growth* atau *gap*₂).

Pembelahan mitosis dibedakan atas dua fase, yaitu kariokinesis dan sitokinesis. Kariokinesis adalah proses pembagian materi inti yang terdiri dari beberapa fase, yaitu profase, metafase, anafase dan telofase. Sedangkan sitokinesis adalah proses pembagian sitoplasma kepada dua sel anak hasil pembelahan.²³

2.2.1. 1. Interfase

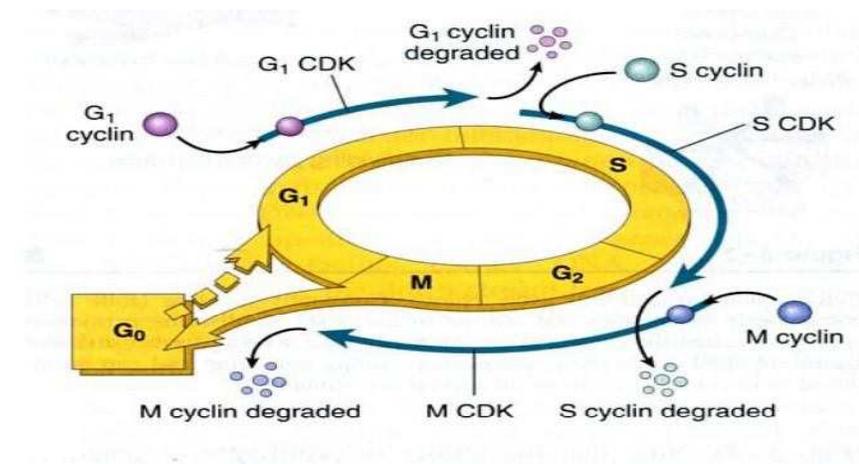
Di dalam siklus sel, secara berurutan, terdiri dari: fase presintesis (G₁), fase sintesis DNA (S), fase pertumbuhan premitosis (G₂) dan fase mitosis (M). Sel dalam keadaan diam (*quiescent*) berada dalam keadaan fisiologis (G₀).^{21,23}



Gambar 1. Fase-fase dalam siklus sel²¹
 Dikutip dari Cotran RS dkk

Sel-sel yang labil membelah terus menerus, secara konstan mengikuti siklus sel dari satu mitosis ke mitosis berikutnya. Sel-sel yang secara permanen tidak lagi membelah, tidak lagi mengikuti siklus sel dan menuju kematian sel tanpa disertai pembelahan lebih lanjut. Sel-sel stabil yang berada dalam keadaan tenang di fase G₀ tidak mengikuti siklus sel dan juga tidak menuju kematian dan sewaktu-waktu dapat diinduksi untuk memasuki siklus sel jika ada stimulus yang sesuai. Mulai dan berkembangnya sel melalui siklus sel dikontrol melalui perubahan kadar dan aktivitas satu famili protein yang disebut *cyclin*. Kadar berbagai *cyclin* meningkat pada tahap tertentu di dalam siklus sel, setelah itu kadarnya dengan cepat menurun saat siklus sel melanjutkan ke fase berikutnya. *Cyclin* menyelesaikan tugas regulasinya dengan menggabungkan diri dengan protein yang disebut *cyclin-dependent kinase* (CDKs). Kombinasi yang berbeda antara *cyclin* dan CDKs berhubungan dengan kombinasi apa yang diperlukan

untuk fase tertentu dalam siklus sel. Ikatan *cyclin* dan CDK memperkuat ikatannya dengan memfosforilasi kelompok tertentu dari substrat protein yaitu *kinase phosphorylate proteins* dan protein yang melawan fungsi regulasi: *phosphatase dephosphorylate protein*.^{21,23}



Gambar 2. Kontrol *cyclin-CDK* terhadap siklus sel²¹
Dikutip dari Cotran RS dkk

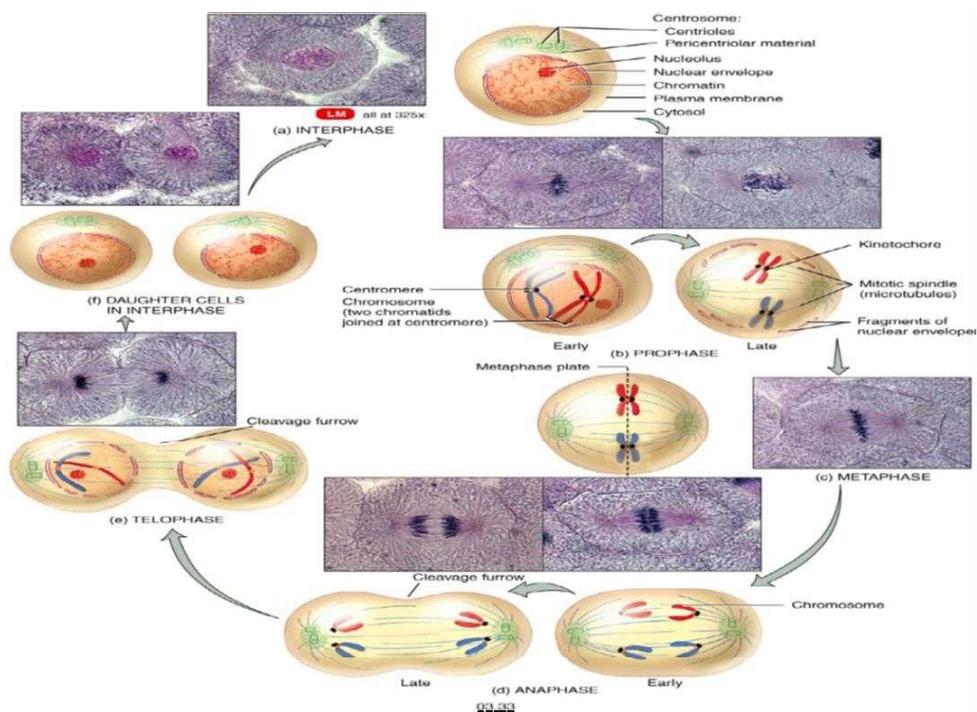
Contoh spesifik berkenaan dengan CDK1, dimana ia mengontrol transisi kritis dari G₂ → M. Begitu sel berpindah ke fase G₂, *cyclinB* dibentuk, dan ia berikatan dengan CDK1. Kompleks *cyclin B – CDK1* diaktivasi dengan fosforilasi. Kinase yang aktif tersebut memfosforilasi sejumlah protein yang berperan pada mitosis, termasuk yang berperan pada replikasi DNA, depolimerisasi inti lamina, dan pembentuk spindel mitotik. Setelah sel membelah, *cyclin B* berdegradasi melalui jalur *ubiquitin-protosomal* sampai muncul stimulus pertumbuhan berikutnya dan membentuk *cyclin* yang baru lagi, sel sementara tidak mengalami mitosis.^{21,23}

Kompleks *cyclin-CDK* juga diatur oleh ikatan *CDK inhibitor* dalam proses membantu sintesis dan degradasi *cyclin*. Hal ini khususnya sangat penting dalam mengatur *checkpoint* siklus sel ($G1 \rightarrow S$ dan $G2 \rightarrow M$), titik dimana sel-sel mengambil stok apakah DNA-nya cukup bereplikasi dan semua kesalahan telah diperbaiki sebelum berkembang ke tahap berikutnya. Kegagalan monitor *replikasi* DNA secara sangat teliti menyebabkan akumulasi mutasi dan memungkinkan transformasi ke arah malignansi. Sebagai contoh, saat DNA rusak, misalnya oleh radiasi ultra violet, tumor supresor gen protein TP53 telah mengalami stabilisasi dan menginduksi transkripsi CDKN1A (p21), suatu *CDK inhibitor*. CDKN1A menyebabkan sel beristirahat pada fase G1 atau G2 sampai DNA bisa diperbaiki, pada saat tersebut kadar TP53 menurun, CDKN1A berkurang, dan sel bisa diproses melalui *checkpoint* tersebut. Jika kerusakan DNA terlalu berlebihan, TP53 akan memulai suatu urutan peristiwa agar meyakinkan sel untuk bersedia bunuh diri/apoptosis.

Sel mempersiapkan diri untuk mensintesa DNA pada fase G1 ke S. Terdapat suatu *restriction point* (R) dimana bila sel telah melampaui titik ini, sel tidak memerlukan *mitogenic growth factor* lagi untuk memasuki fase S. Penurunan aktivasi *cyclin-CDK* pada fase ini akan memfosforilasi *retinoblastoma* (pRb) protein. Fosforilasi pRb pada atau dekat dengan R point, akan menginaktivasi pRb sehingga akan dilepaskan faktor transkripsi E2F yang menyebabkan sel akan mentranskripsi gen untuk sintesa protein pada fase S.²¹

2.2.1.2. Fase Mitosis

Selama fase ini sel melalui dua fase yaitu kariokinesis dan sitokinesis. Kariokinesis adalah proses pembagian materi inti yang terdiri dari beberapa fase, yaitu profase, metafase, anafase, dan telofase. Sedangkan sitokinesis adalah proses pembagian sitoplasma kepada dua sel anak hasil pembelahan.^{23,24}



Gambar 3. Fase dalam mitosis²³
Dikutip dari Lodish H dkk

a. Fase profase

Kromatid mengalami kondensasi menjadi lebih pendek dan lebih padat sehingga terbentuk kromosom. sentrosom yang telah menduplikasi, mulai memproduksi mikrotubulus. Mikrotubulus terus diproduksi kesegala arah, sebagian mikrotubulus

dari kutub yang berlawanan bertemu dan berikatan dan mendorong sentrosom bergerak ke kutub sel. Kromosom terus mengalami kondensasi. Membran nukleus menghilang, pecah menjadi fragmen kecil sehingga kromosom terapung didalam sitoplasma setelah itu nukleolus menghilang. Setiap kromosom membentuk kinetochor pada setiap sisi sentromer. Sentromer merupakan kompleks protein, tempat melekatnya mikrotubulus pada kromosom. Kinetokor memiliki molekular motor yang menggunakan ATP untuk menarik mikrotubulus dan terus memanjang sehingga ujung mikrotubulus bertemu dengan mikrotubulus dari kutub lain menjadi mikrotubulus polar membentuk *mitotic spindle*. Mikrotubulus yang menempel pada kinetochor disebut mikrotubulus kinetokor.

b. Fase metafase

Kromosom akan berjajar di garis tengah gelondong (*equatorial plane*), mikrotubulus kinetokor saling tarik menarik. Setiap kinetokor harus berhubungan dengan mikrotubulus. Bila ada yang terlewat, kinetokor akan memberikan sinyal sehingga proses mitosis tidak berlanjut ke tahap selanjutnya (*mitotic spindle check point*).

c. Fase anafase

Pada fase ini terjadi 2 peristiwa:

1. Protein yang mengikat 2 kromatid terputus .-
2. Mikrotubulus kinetokor memendek menarik kromatid ke arah kutub sel

Mikrotubulus polar terus memanjang untuk persiapan *cytokinesis*. *Cytokinesis* diakhir anaphase dimana sel membagi sitoplasma sama banyak sehingga terbentuk genetik identik untuk setiap sel anakan.

d. Fase telofase

Pada fase ini mikrotubulus kinetokor menghilang, mikrotubulus polar terus memanjang untuk persiapan *cytokinesis*. Kromosom mencapai kutub sel kemudian mulai membentuk membran inti dengan menggunakan fragmen membran inti sel induk yang kemudian menyelubungi kromosom. Selanjutnya muncul nukleus dan kromosom mengalami penguraian.²³

2.2.2. Indeks Mitosis

Pertumbuhan jaringan normal maupun jaringan tumor ditentukan oleh keseimbangan antara pembelahan sel atau mitosis, dan kematian sel yang terdiri dari apoptosis dan nekrosis. Interaksi antara pembelahan sel dan kematian sel bersifat dinamis. Dengan melihat pertumbuhan tumor dapat digunakan menilai respon kemoterapi, radiasi dan hormonal.²¹

Proliferasi sel jaringan tumor lebih cepat dibanding dengan jaringan normal. Aktivitas sel yang sedang berproliferasi dalam suatu populasi sel dapat diukur dengan menentukan indeks mitosisnya. Indeks mitosis adalah perbandingan jumlah sel-sel yang mengalami mitosis yaitu baik pada fase profase, metafase, anafase maupun telofase dengan jumlah keseluruhan sel dalam suatu populasi sel.²⁵

Sejumlah penelitian telah membuktikan hubungan antara laju proliferasi tumor dengan prognosis dan *outcome* terapi, termasuk di dalamnya ploidy (sejumlah DNA dalam sel tumor : normal/diploid dibanding dengan meningkat atau menurun/aneuploid), jumlah sel-sel tumor dalam *S phase* dan prosentase sel

tumor yang bermitosis (indeks mitosis). Proliferasi yang tinggi sel-sel tumor menunjukkan hubungan yang erat dengan gradasi tumor yang buruk, usia penderita yang muda dan kurangnya ekspresi *ER/PR* dan *HER2* sel tumor.²⁶

2.3. *Nigella sativa*

Nama lain untuk *Nigella sativa* adalah jintan hitam, *habattus sauda*, *black seed*, *black cumin*, *kalunji*, *nutmeg flower*, *kalajira*, *fennel flower*, and *Roman coriander*. Merupakan tanaman family *Ranunculaceae* dan genus *Nigella*, berasal dari Mediterania dan Asia Timur dan tumbuh subur pada awal musim panas. Biji buah tanaman ini berwarna hitam. Tanaman tumbuh tegak, tinggi kira-kira 30 cm bercabang-cabang. Daunnya beruas 2-3 cm berbentuk garis bercabang sedangkan bunganya berdiameter 3,5-4,5 cm berwarna putih bernoda biru. Buah berupa folikel-folikel mendatar berkelompok 3-7 buah, menyatu pada pangkalnya.



Gambar 4. Bunga dan daun serta biji *Nigella sativa*²⁷
Dikutip dari Randhawa MA

Pada tahun-tahun terakhir *Nigella sativa* banyak diteliti dan kandungan kimiawinya telah banyak dianalisis termasuk aktifitas farmakologisnya terhadap

penyakit pada hewan maupun manusia.²⁸ Kandungan kimiawi *Nigella sativa* dapat dilihat pada tabel di bawah.

Tabel 1. Komposisi kimiawi *Nigella sativa*²⁹
Dikutip dari Kamal ED dkk

Komposisi	Range % (w/w)
Minyak	31-35,5
Protein	16-19,9
Karbohidrat	33-34
Lain-lain	10-20

Komponen utama minyak *volatil* yang ditemukan dalam *Nigella sativa* adalah *thymoquinone* (57,8%) pertama kali berhasil diisolasi oleh El-Dakhakhny dkk. pada tahun 1963. Komponen minyak *volatil* *Nigella sativa* dapat dilihat pada tabel di bawah ini.²⁹

Tabel 2. Komposisi *volatile oil* *Nigella sativa*²⁹
Dikutip dari Kamal ED

Komposisi	Range % (w/w)
Thymoquinone	s/d 57.8
α -pinene	9.3
Carvacrol	5.8-11.6
Isopropyl toluene	5-31.7
4 - terpineol	2 – 6.6
longifolene	1 – 8
t – anethole benzene	0.25 – 2.3
Ester –ester lain	16

Penelitian-penelitian selanjutnya tentang *timoquinon* sebagai komponen terbesar minyak *volatil* menunjukkan bahwa zat ini mempunyai efek anti bakterial, antioksidan, antihistamin, anti inflamasi, anti diabetik, analgesik, anti piretik dan anti neoplastik. Studi anti neoplastik dari *timoquinon* mendapat perhatian yang besar.²⁸

Nigella sativa juga mengandung asam lemak yang tinggi yaitu asam linoleat atau omega 6 (56%) dalam *fixed oil* sebagai zat aktif lain selain *timoquinon*. Komposisi asam lemak *Nigella sativa* dalam *fixed oil* seperti pada tabel di bawah ini.²⁹

Tabel 3. Komposisi *fixed oil Nigella sativa*²⁹
Dikutip dari Kamal ED

Komposisi	Range % (w/w)
Asam linoleat	44,7-56
Asam Oleat	20,7-24,6
Asam Palmitat	12-14,3
Asam Arachidonat	2-3
Asam Palmitoleat	3
Asam Eikosadienoit	2-2,5
Asam Stearat	2,7-3
Asam Miristat	0,16
Sterol	0,5

Studi anti kanker secara *in vitro*, asam linoleat dari *Nigella sativa* menunjukkan efek penurunan proliferasi sel dan sitotoksik terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231 manusia pada paparan konsentrasi 22.5µl/ml.³⁰

Studi anti kanker *Nigella sativa* dilakukan secara *in vitro* pada beberapa jenis sel kanker manusia dengan paparan ekstrak berkonsentrasi 120-380 µg/ml menunjukkan efek sitotoksik dan berakibat kematian sel.⁵³ Studi *in vitro* lain dengan ekstrak *Nigella sativa* menunjukkan efek sititoksik 50% terhadap Karsinoma Ascites Ehrlich pada konsentrasi 1,5 µg/ml, Ascites Limfoma Dalton pada 3 µg/ml dan Sarkoma-180 pada 1,5 µg/ml serta karsinoma epidermal terhambat 60% pada konsentrasi 0,5 µg/ml.

Hasil penelitian *in vivo timoquinone* melindungi *liver* tikus dari hepatocarcinogenesis. Hal ini menunjukkan adanya efek protektif pada *timoquinone* yang disebabkan karena aktifitas antioksidan.³³ *Nigella sativa* juga mempunyai efek imunomodulator karena dapat meningkatkan jumlah *sel T* dan *natural killer cell-mediated immune responses*.³¹

Nigella sativa dalam bentuk serbuk mempunyai batas dosis toksik yang sangat tinggi yaitu 28 g/kg BB yang diuji pada kelinci. Penelitian lain yang dilakukan pada mencit di *King Faisal University (KFU)*, Dammam, Saudi Arabia mengkonfirmasi LD50 *timoquinon* peroral adalah 1000 mg/kg dan intraperitoneal 100 mg/kg. Pengujian toksisitas akut dan subkronik *timoquinon* pada mencit, peroral akut LD50(95% CL) adalah 2.4 g/kg (1.52-3.77). Tanda toksisitas berupa hipoaktif dan kesulitan bernapas. Pada uji toksisitas subkronik, mencit diberikan *timoquinon* peroral dengan konsentrasi 0,01% dan 0,02% serta 0,03% selama 90 hari, sehingga dosis yang diterima 30, 60 dan 90 mg/kg/hari. Hasil yang didapat tidak ada mortalitas dan toksisitas, kadar enzim hati, ginjal dan jantung tidak

mengalami perubahan serta histologi dari organ tidak mengalami kerusakan. Pemberian jangka panjang dengan dosis tersebut dapat ditoleransi dengan baik.³²

2.3.1. Peran *Nigella Sativa* terhadap Indeks Mitosis dan Pertumbuhan Sel Kanker

Peran *timoquinon* yang penting adalah efeknya terhadap ekspresi protein yang meregulasi siklus sel kanker ke dalam fase istirahat.^{33,34} Pada perlakuan sel dengan konsentrasi 30 μM selama 48 jam menginduksi siklus sel fase G1 istirahat pada sel papiloma dimana terdapat hubungan dengan peningkatan ekspresi CDK *inhibitor* p16 dan *down-regulation* ekspresi cyclin D1. Pada penelitian lain *timoquinon* dapat menginduksi siklus sel fase G1 istirahat pada sel-sel kanker osteosarkoma (COS31) dan sel-sel kanker kolon manusia (HCT-116). Fase G1 istirahat berhubungan dengan *up-regulation* p21 pada HCT-116 dimana diduga sebagai target transkripsi yang penting dari p53 dalam hubungannya dengan G1 *checkpoint*, mengakibatkan p21 memblokir aktivitas cdk2 dan mungkin cdk4 dan cdk6 yang menyebabkan fase G1 istirahat. *Timoquinon* juga menginduksi *growth inhibition* pada *spindle carcinoma cell* dengan menginduksi siklus sel G2/M istirahat yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi p53 dan *down-regulation* cyclin B1 protein.³⁴

Timoquinon menginduksi terjadinya apoptosis sel kanker melalui mekanisme yang belum pasti. Asumsi sementara ini efek anti kanker *timoquinon* diperantarai oleh satu atau lebih mekanisme-mekanisme aktifitas antioksidan, imunomodulator dan sitotoksik. Mekanisme sitotoksitas golongan *quinon* adalah

dengan memutuskan rantai DNA yang tanpa dimediasi oleh radikal bebas, alkilasi DNA dan *cross link* DNA. Studi *in vitro* pada kanker kolon menunjukkan kemampuan *timoquinon* menginduksi apoptosis dengan jalur dependen *p53* dan melalui jalur independen *p53* dengan aktivasi *caspase-3*, *-8* dan *-9* pada sel *p53-null myeloblastic leukemia HL-60*. Didapatkan aktifitas *caspase-8* tertinggi 1 jam dan *caspase-3* tertinggi 6 jam setelah pemberian *timoquinon*.³² Penelitian lain membuktikan *timoquinon* dapat menghasilkan efek stimulator pada sistem imun tubuh yang sebanding dengan efek supresornya. Terjadi produksi $TNF\alpha$, aktivasi sel-sel limfosit, serta peningkatan $IL-1\beta$. *Nigella sativa* juga terbukti meningkatkan sel T dan sel NK.¹³