

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Nigella sativa*

Jintan Hitam, *Habattus Sauda*, *Black Seed*, *Black Cumin*, *Kalunji*, *Nutmeg Flower*, *Kalajira*, *Fennel flower*, and *Roman Coriander* adalah nama-nama yang umum dipakai untuk *Nigella sativa* L. Tanaman ini termasuk family *Ranunculaceae* dan genus *Nigella*, adalah tanaman yang berasal dari Mediterania dan Asia Timur. Bijinya digunakan sebagai stimulant meningkatkan produksi susu di India, pada jaman kerajaan Romawi digunakan sebagai bumbu masak dan di Perancis digunakan sebagai pengganti merica.⁹



Gambar 1. Bunga dan biji *Nigella sativa*
(modifikasi dari Khan M)²⁸

Nigella Sativa telah ratusan tahun dimanfaatkan oleh orang Timur Tengah untuk mengobati segala penyakit, sesuai dengan keterangan dari Mohammad yang menyatakan bahwa biji tanaman ini dapat menyembuhkan segala penyakit kecuali kematian. Pada tahun-tahun terakhir *Nigella Sativa* banyak diteliti dan

kandungan kimiawinya telah banyak dianalisis termasuk aktifitas farmakologisnya terhadap penyakit pada hewan maupun manusia.^{13,14}

Ekstrak biji *Nigella sativa* mengandung komponen-komponen yang terdapat dalam 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*

Dikutip dari Kamal ED, Dana M²⁹

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 minyak dalam *Nigella sativa*.

Diambil dari Kamal ED, Dana M ²⁹

Komposisi	Range % (w/w)
Asam linoleat	44,7-56
Asam Oleat	20,7-24,6
Asam Linolenat	0,6-1,8
Asam Arachidonat	2-3
Asam Palmitoleat	3
Asam Eikosadienoit	2-2,5
Asam Palmitat	12-14,3
Asam Stearat	2,7-3
Asam Miristat	0,16
Sterol	0,5

sementara ini efek anti kanker timoquinon adalah melalui aktifitas antioksidan, imunomodulator dan sitotoksik. Mekanisme sitotoksitas golongan quinon adalah dengan memutuskan rantai DNA yang 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 p53³² 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.³¹

Studi anti kanker dari *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.³³ Studi *in vitro* lain dengan ekstrak metanolik *Nigella sativa* menunjukkan efek sitotoksik 50% terhadap Karsinoma Ehrlich pada konsentrasi 1,5 µg/ml, Limfoma pada 3 µg/ml dan Sarkoma pada 1,5 µg/ml serta karsinoma epidermal terhambat 60% pada konsentrasi 0,5 µg/ml.³⁴

Nigella sativa dalam bentuk serbuk mempunyai batas dosis toksik yang sangat tinggi yaitu 28 g/kg BB yang diuji pada kelinci. Minyak produk ekstraksi dari *Nigella sativa* juga sangat aman, peroral pada tikus, LD50: 28,8 ml/kg. Hasil ekstrak berupa timoquinon mempunyai dosis toksik yang tinggi, LD50 2,4 g/kg. Bila timoquinon diberikan intraperitoneal pada mencit/tikus LD50 bervariasi mulai 10 mg/kg - 90,3 mg/kg. LD 50 intraperitoneal rendah diduga karena adanya iritasi peritoneum local. Penelitian lain yang dilakukan di King Faisal University (KFU), Dammam, Saudi Arabia mengkonfirmasi LD50 timoquinon peroral adalah 1000 mg/kg dan intraperitoneal 100 mg/kg.²⁷ 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. Pengujian dilakukan setelah 24 jam pemberian timoquinon 2 dan 3 g/kg peroral dengan

Timoquinon sebagai zat aktif terbesar dalam *Nigella sativa* menginduksi terjadinya apoptosis sel kanker melalui mekanisme yang belum pasti.^{30,31} Asumsi

menguji kadar enzim serum hati (glutathione /GSH, alanine amino transferase /ALT), ginjal (urea dan kreatinine) dan jantung (kreatine

phosphokinase /CPK) mengalami peningkatan yang bermakna. 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.³⁵

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

2.2. Peran sistem imun terhadap tumor

Fungsi sistem imun adalah fungsi protektif dengan mengenal dan menghancurkan sel – sel abnormal itu sebelum berkembang menjadi tumor atau membunuhnya kalau tumor itu sudah tumbuh. Peran sistem imun ini disebut *immune surveillance*, oleh karena itu maka sel – sel efektor seperti limfosit B, T-sitotoksik dan sel NK harus mampu mengenal antigen tumor dan memperantarai/menyebabkan kematian sel – sel tumor.^{46,47}

Beberapa bukti yang mendukung bahwa ada peran sistem imun dalam melawan tumor ganas diperoleh dari beberapa penelitian, diantaranya yang mendukung teori itu adalah : 1) banyak tumor mengandung sel – sel mononuklear yang terdiri atas sel T, sel NK dan makrofag; 2) tumor dapat mengalami regresi

secara spontan; 3) tumor lebih sering berkembang pada individu dengan imunodefisiensi atau bila fungsi sistem imun tidak efektif bahkan immunosupresi seringkali mendahului pertumbuhan tumor; 4) dilain pihak tumor seringkali menyebabkan immunosupresi pada penderita. Bukti lain yang juga mendukung bahwa tumor dapat merangsang sistem imun adalah ditemukannya limfosit berproliferasi dalam kelenjar getah bening yang merupakan *draining sites* dari pertumbuhan tumor disertai peningkatan ekspresi MHC dan *intercellular adhesion molecule* (ICAM) yang mengindikasikan sistem imun yang aktif.^{46,47}

Sebaran limfosit disekitar sel kanker secara histologik mempunyai nilai prognostik yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel kanker akan menurun. Secara *in vitro*, beberapa sel imun di sekitar sel kanker terbukti dapat membunuh sel kanker disekelilingnya.⁴⁷ Hubungan antara banyaknya limfosit yang ditemukan di antara kelompok sel kanker secara histologi dengan prognosis penderita telah ditunjukkan pada kanker leher rahim.⁵¹

Sel imun yang berada di sekitar sel kanker yang berperan dalam perondaan terhadap kanker adalah limfosit T sitotoksik (CTL), sel NK (Natural Killer) dan makrofag. Setelah mengenal sel kanker sebagai benda asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker.^{46,48} Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan perforin, sedangkan makrofag menggunakan cara fagositosis. Proses antigen tumor *in vivo* akan melibatkan baik respon imun humoral maupun seluler. Sampai saat ini belum ada bukti antibodi secara sendiri dapat menghambat perkembangan / pertumbuhan sel tumor. Dengan demikian respon imun humoral dalam bentuk

antibodi terhadap tumor selalu memerlukan bantuan efektor imun seluler.⁴⁶ Komponen efektor pada sistem imun yang memiliki kemampuan bereaksi dengan sel tumor ialah limfosit T, sel NK dan makrofag.

2.2.1. Peran IFN- γ

IFN- γ disebut juga interferon tipe 2, yaitu glikoprotein homodimer yang terdiri dari dua subunit 21 kD sampai 24 kD. Variasi subunit ini disebabkan bervariasinya derajat glikosilasi, tetapi masing-masing subunit identik dengan polipeptida 18 kD yang dikode dari gen yang sama. Diproduksi oleh aktivasi sel T CD4⁺, sel T CD8⁺ dan sel NK^{47,48}. Interferon- γ berfungsi dalam imunoiregulasi sebagai berikut:

1. IFN- γ adalah aktivator yang kuat untuk fagosit mononuklear.

Dapat secara langsung menginduksi sintesis enzim yang memediasi "*respiratory burst*" sehingga memungkinkan makrofag manusia membunuh mikroba yang telah difagositosis. Makrofag dapat bekerjasama dengan TNF untuk menginduksi NO Sintase sehingga menghasilkan NO yang berfungsi untuk melakukan fagositosis intrasel. Merupakan Macrophage Activating Factors (MAFs) utama yang menunjukkan adanya bukti bahwa makrofag diaktivasi oleh sel T helper 1. Sedangkan MAFs yang lain adalah GM-CSF, dan yang pengaruhnya kecil yaitu: IL-1, TNF dan LT.

2. IFN- γ dapat meningkatkan ekspresi baik MHC-I maupun MHC-II

Jadi IFN- γ akan melipatgandakan fase kognitif respon imun dengan memacu ikatan MHC-II dengan Limfosit T CD4⁺. Dengan melipatgandakan fase

kognitif ini, secara *in vivo*, IFN- γ akan mempercepat respon seluler maupun humoral.

3. IFN- γ akan meningkatkan sel T untuk berdiferensiasi.

IFN- γ akan memacu sel T CD 4⁺ untuk berdiferensiasi ke subset sel Th 1 dan menghambat proliferasi Th2. Pada percobaan dengan mencit. Efek ini mungkin terjadi karena diperantarai oleh aktivasi sel fagosit mononuklear yang melepaskan IL-12 dan sel T yang mengekspresikan reseptor IL-12. IFN- γ juga dibutuhkan untuk maturasi sel T sitolitik CD8⁺.

4. IFN- γ berfungsi pada sel B untuk memacu *switching* ke sub kelas IgG2a dan IgG3 di mencit dan menghambat *switching* ke IgG1 dan IgE.

IFN- γ akan mempengaruhi sub tipe IgG dalam berikatan dengan FcyRs pada sel fagosit dan NK, juga berpengaruh secara kuat pada IgG yang diaktivasi oleh komplemen. Jadi IFN- γ akan menginduksi respon antibodi yang akhirnya berpengaruh pada eliminasi mikroba oleh fagosit.

5. IFN- γ mengaktivasi netrofil untuk melakukan *respiratory burst* meskipun pengaruhnya kalah kuat dibandingkan TNF.

6. IFN- γ memacu aktivitas sitolitik dari sel-sel NK yang sangat berperan pada imunologi tumor.

7. IFN- γ merupakan aktivator sel-sel endothel vaskuler, membantu adhesi sel T CD4⁺ dan perubahan morfologiknya untuk melakukan ekstravasasi. IFN- γ juga meningkatkan fungsi TNF di sel-sel endothelial.

Hasil akhir dari berbagai aktivitas ini adalah memacu reaksi inflamasi yang mendatangkan makrofag dan disisi lain menghambat reaksi eosinofil yang tergantung

Ig E. Mencit *knockout* yang telah dirusak IFN-nya atau dirusak reseptor IFN-nya menunjukkan defek imunologis yang berat.

Efek imunologis tersebut adalah meningkatnya suseptibilitas terhadap infeksi mikroba intraseluler, penurunan produksi NO makrofag, penurunan ekspresi molekul MHC-II pada makrofag setelah diinfeksi dengan mycobacteria, penurunan kadar serum antibodi IgG2a dan IgG3 dan defek fungsi sel NK.

2.2.2. Limfosit T sebagai Efektor anti tumor

Subpopulasi limfosit T, limfosit T-*helper* dan T- sitotoksik sama-sama berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Sel yang mengandung antigen tumor akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks melalui TCR (*T-cell Receptor*) dari sel T-sitotoksik (sel T CD 8⁺, mengaktifasi sel T-sitotoksik untuk menghancurkan sel tumor tersebut. Sebagian kecil dari sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit T-*helper* (sel T CD 4⁺) dan mengaktifasi sel T-*helper* terutama *subset* Th1 untuk mensekresi *limfokin* IFN- γ dan TNF- α di mana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksitas dari sel T-sitotoksik (sel T CD 8⁺).²⁹⁻³⁵ (Gambar 1)

Banyak penelitian terbukti bahwa sebagian besar sel efektor yang berperan dalam mekanisme anti tumor adalah sel T CD8⁺, yang secara fenotip dan fungsional identik dengan CTL yang berperan dalam pembunuhan sel yang terinfeksi virus atau sel *alogenik*. CTL dapat melakukan fungsi *surveillance*

dengan mengenal dan membunuh sel-sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutant atau protein virus onkogenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I. Limfosit T yang menginfiltrasi jaringan tumor (*Tumor Infiltrating Lymphocyte* = TIL) juga mengandung sel CTL yang memiliki kemampuan melisis sel tumor. Walaupun respon CTL mungkin tidak efektif untuk menghancurkan tumor, peningkatan respon CTL merupakan cara pendekatan terapi antitumor yang menjanjikan dimasa mendatang. Sel T CD4⁺ pada umumnya tidak bersifat sitotoksik bagi tumor, tetapi sel-sel itu dapat berperan dalam respon antitumor dengan memproduksi berbagai sitokin yang diperlukan untuk perkembangan sel-sel CTL menjadi sel efektor. Di samping itu sel T CD4⁺ yang diaktifasi oleh antigen tumor dapat mensekresi TNF dan IFN γ yang mampu meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan sensitivitas tumor terhadap lisis oleh sel CTL. Beberapa tumor yang antigennya diekspresikan bersama dengan MHC kelas II dapat mengaktifasi sel T CD4⁺ spesifik tumor secara langsung, yang lebih sering terjadi adalah bahwa APC professional yang mengekspresikan molekul MHC kelas II memfagositosis, memproses dan menampilkan protein yang berasal dari sel-sel tumor yang mati kepada sel T CD4⁺, sehingga terjadi aktivasi sel-sel tersebut. Proses sitolitik CTLs terhadap sel target dengan mengaktifkan penggunaan enzim Perforin dan Granzym, ada beberapa langkah proses sitolitik CTLs terhadap sel target.²⁹⁻³⁵

2.2.3. Pengaruh sel T CD4⁺ dan sel T CD 8⁺ dalam respon imunitas seluler

Sel T CD4⁺ yang telah teraktifasi akan berdiferensiasi tergantung tipe stimulan terutama adalah sitokin yang dihasilkan pada saat pengenalan antigen.

Sitokin terpenting yang dihasilkan sel Th1 pada fase efektor adalah IFN- γ . IFN- γ akan memacu aktifitas pembunuhan mikroba sel-sel fagosit dengan meningkatkan destruksi intrasel pada mikroba yang difagositosis. Jadi fungsi pokok efektor Th1 adalah sebagai pertahanan infeksi dimana proses fagositosis sangat diperlukan. Th1 juga mengeluarkan IL-2 yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin dan memacu proliferasi dan diferensiasi sel T CD8⁺. Jadi Th1 berfungsi sebagai pembantu (helper) untuk pertumbuhan sel limfosit T sitotoksik yang juga meningkatkan imunitas terhadap mikroba intrasel. Sel-sel Th1 memproduksi LT yang meningkatkan pengambilan dan aktivasi netrofil.^{16,32}

Karakteristik sitokin yang dihasilkan Th2 adalah IL-4 dan IL-5. Sehingga Th2 adalah mediator untuk reaksi alergi dan pertahanan infeksi terhadap cacing dan arthropoda. Th2 juga memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-13 dan IL-10 yang bersifat antagonis terhadap IFN- γ dan menekan aktivasi makrofag. Jadi Th2 kemungkinan berfungsi sebagai regulator fisiologis pada respon imun dengan menghambat efek yang mungkin membahayakan dari respon Th1. Pertumbuhan yang berlebihan dan tak terkontrol dari Th2 berhubungan dengan berkurangnya imunitas seluler terhadap infeksi mikroba intraseluler seperti mikobakteria.^{16,32}

Diferensiasi Sel T CD4⁺ menjadi Th1 dan Th2 tergantung sitokin yang diproduksi pada saat merespon mikroba yang memacu reaksi imunitas. Beberapa bakteri intaseluler seperti *Listeria* dan *Mycobakteria* dan beberapa parasit seperti *Leishmania* menginfeksi makrofag dan makrofag merespon dengan mengeluarkan IL-12. Mikroba lain mungkin memacu produksi IL-12 secara tidak langsung. Misalnya virus dan beberapa parasit memacu sel NK untuk memproduksi IFN- γ

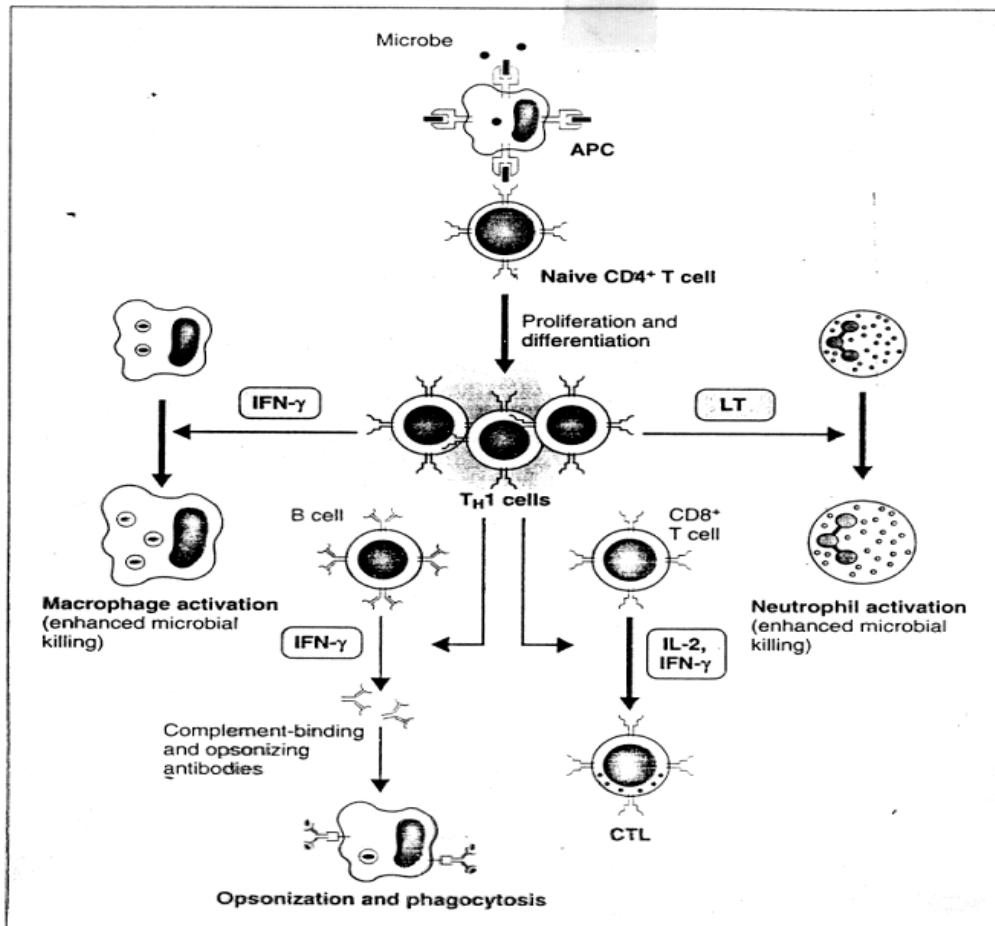
yang memacu makrofag mengeluarkan IL-12. IL-12 berikatan dengan Sel T CD4⁺ sehingga memacu untuk menjadi sel Th1. IL-12 juga meningkatkan produksi IFN- γ dan aktifitas sitolitik yang dilakukan oleh sel T sitotoksik dan sel NK sehingga memacu imunitas seluler. IFN- γ yang diproduksi Th1 akan menghambat proliferasi sel Th2 sehingga meningkatkan dominasi sel Th1. ^{16,32}

Inhibisi tumor tergantung secara langsung dari aktivitas sel T CD8⁺ sitotoksik. Meskipun demikian ternyata sel T CD4⁺ mempunyai peranan yang penting dalam modulasi sistem imun terutama dalam hal efek jangka panjang anti tumor.¹⁰ Pada karsinoma mama, sel T CD4⁺ mempunyai fungsi sebagai helper atau effektor sel untuk repon anti tumor. Sel T CD4⁺ menunjukkan peran penting dalam hal imunitas antitumor oleh adenoviral HER2 vaksin.³⁸

sel T CD 4⁺ dapat memfasilitasi imunitas anti tumor melalui beberapa jalan yaitu :

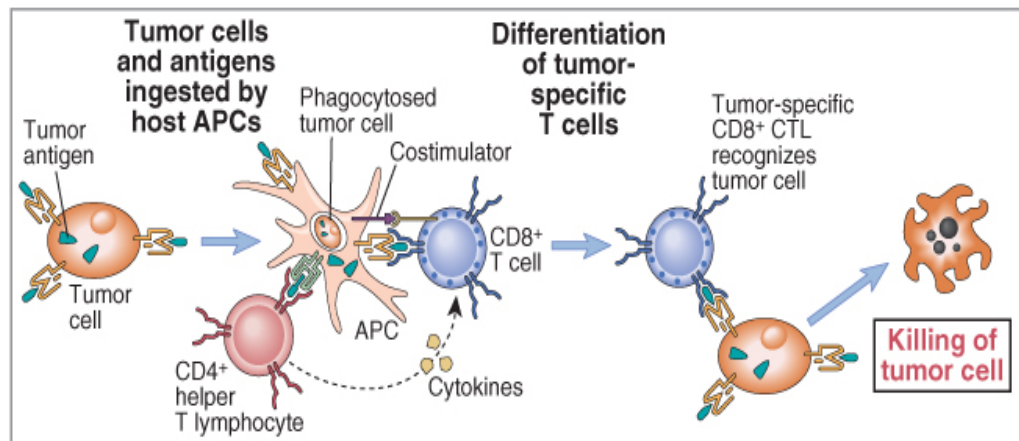
1. sel T CD 4⁺ mampu memproduksi beberapa sitokin yang mampu memfasilitas perkembangan dan pematangan dari CD8 T sel. Sitokin itu antara lain sitokin tipe 1 seperti IL1, IL2, dan IFN . Sitokin tipe2 seperti IL4, IL5,IL10 dan IL13. Selain itu beberapa sitokin seperti GM CSF dan IL3.
2. sel T CD 4⁺ mampu membantu CD8 sel dengan menghasilkan CD40 pada APC yang mempunyai efek antigen presentasi dan co stimulator
3. sel T CD 4⁺ dapat secara langsung maupun tidak langsung melisiskan sel target. Sebagai contoh GSM CSF mengaktifkan tumor spesifik sel T CD 4⁺ yang memacu beberapa sitokin. Sitokin ini mampu mengaktifkan

makrofag dan eosinofil menghasilkan nitrid oksida dan superoksida yang mampu melisiskan sel.¹⁰ (Gambar 3)



Gambar 2. Fungsi sel-sel Th1⁴⁷

Diambil dari :Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 5thEd,2007



Gambar 3. Hubungan sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺

Diambil dari :Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 5thEd,2007

2.3. Peran *Nigella sativa* dalam imunologi kanker

Timoquinon sebagai zat aktif terbesar dalam *Nigella sativa* menginduksi terjadinya apoptosis sel kanker melalui mekanisme yang belum pasti.^{50,51} Asumsi sementara ini efek anti kanker timoquinon adalah melalui aktifitas antioksidan, imunomodulator dan sitotoksik. Studi *in vitro* pada kanker kolon menunjukkan kemampuan timoquinon menginduksi apoptosis dengan jalur dependen p53 dan melalui jalur independen p53⁵² 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.⁵³

Efek *Nigella sativa* sebagai imunomodulator telah diteliti beberapa dekade yang lalu, dalam studi *Nigella sativa* dapat meningkatkan respon imun pada manusia. Mayoritas subjek yang diteliti, setelah mengkonsumsi *Nigella sativa*

selama 4 minggu menunjukkan peningkatan rasio T CD 4⁺ dan CD 8⁺ sebanyak 55 % dan menunjukkan peningkatan fungsi NK sel sebanyak 30%²⁷. Individu tua dan sehat yang diberi suplementasi *Nigella sativa* juga menunjukkan perbaikan sistem imun yang dilihat dari aktifitas sel T.¹⁷

Penelitian secara *in vivo* setelah pemberian *Nigella sativa* selama 1 minggu dapat meningkatkan jumlah splenic NK sel dan efek sitotoksitas pada YAC-1 tumor²⁷ dan pemberian selama 6 minggu dapat meningkatkan aktifitas fagositosis makrofag peritoneal dan limfosit yang dihitung dari darah tepi.¹⁷

Penelitian lain menunjukkan *Nigella sativa* dapat merangsang peningkatan sel splenosit, Th 2 dan aktivitas NK sel¹⁴. Studi anti kanker lainnya menyebutkan *Nigella sativa* merangsang peningkatan TNF, IL-6 dan peningkatan produksi VEGF oleh sel monosit, mekanismenya belum sepenuhnya dimengerti¹⁵. Terhadap sel adenokarsinoma pankreas disebutkan bahwa *Nigella sativa* dapat menghambat inhibisi NF- κ B dimana mekanismenya juga belum diketahui¹⁶.