

JURNAL

# RESPIROLOGI

INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Perbandingan antara Faktor Risiko Candidiasis Invasif dan 1,3- $\beta$ -D-Glucan pada Pasien Pneumonia Sepsis

Pengaruh Rehabilitasi Paru terhadap Durasi Sulih Antibiotik, Kadar Interleukin-10 dan Nilai Arus Puncak Ekspirasi pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap

Pengaruh Pemberian Thymoquinone terhadap Kadar Interleukin-8, Nilai %VEP<sub>1</sub> dan Skor CAT pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) dalam Darah Pasien Tuberkulosis Paru dengan Penyakit Diabetes Melitus, Tuberkulosis Paru Tanpa Diabetes Melitus dan Orang Sehat di Medan

Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Waktu Konversi Sputum pada Pasien TB-MDR yang Menjalani Pengobatan dengan Panduan Jangka Pendek di RSUP H. Adam Malik, Medan

Perbandingan Sensitivitas Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) Cairan Pleura dan Serum pada Pasien Efusi Pleura Eksudatif

Pengaruh Latihan Ekstremitas Bawah terhadap Skala Borg pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Sangat Berat pada Anak

Asma pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis

Asma Kerja pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

---

## **SUSUNAN REDAKSI**

### **Penasehat**

M. Arifin Nawas  
Faisal Yunus  
Agus Dwi Susanto

### **Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi**

Fanny Fachrucha

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Feni Fitriani  
Amira Permatasari Tarigan  
Jamal Zaini  
Farih Raharjo  
Mia Elhidsi  
Ginangjar Arum Desianti  
Irandi Putra Pratomo

### **Sekretariat**

Nindy Audia Nadira  
Suwondo  
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI  
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

### **Alamat Redaksi**

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung  
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845  
Email : [editor@jurnalrespirologi.org](mailto:editor@jurnalrespirologi.org)  
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

### **Diterbitkan Oleh**

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)  
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

### **Jurnal Respiriologi Indonesia**

Akreditasi A  
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan  
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik  
Indonesia Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015  
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 4, Oktober 2020

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Perbandingan antara Faktor Risiko Candidiasis Invasif dan 1,3- $\beta$ -D-Glucan pada Pasien Pneumonia Sepsis 192  
*Dwi Rosa Eka Agustina, Ungky Agus Setyawan, Teguh Rahayu Sartono*
- Pengaruh Rehabilitasi Paru terhadap Durasi Sulih Antibiotik, Kadar Interleukin-10 dan Nilai Arus Puncak Ekspirasi pada Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap 198  
*Mariyatul Khtiayah, lin Noor Chozin, Suryanti Dwi Pratiwi, Rahmad, Harun Al Rasyid*
- Pengaruh Pemberian Thymoquinone terhadap Kadar Interleukin-8, Nilai %VEP<sub>1</sub> dan Skor CAT Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 210  
*Levana Kasumadewi, Suradi, Ana Rima Setijadi*
- Perbedaan Kadar Malondialdehid (MDA) dalam Darah Pasien Tuberkulosis Paru dengan Penyakit Diabetes Melitus, Tuberkulosis Paru Tanpa Diabetes Melitus dan Orang Sehat di Medan 219  
*Eka Suhartika, Zainuddin Amir, Bintang Yinke Magdalena Sinaga, Putri C Eyanoeer*
- Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Waktu Konversi Sputum pada Pasien TB-MDR yang Menjalani Pengobatan dengan Panduan Jangka Pendek di RSUP H. Adam Malik, Medan 225  
*Diana Santy, Parluhutan Siagian, Bintang Yinke Magdalena Sinaga, Putri C Eyanoeer*
- Perbandingan Sensitivitas Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) Cairan Pleura dan Serum pada Pasien Efusi Pleura Eksudatif 232  
*Indra Barata, Zainuddin Amir, Parluhutan Siagian, Putri C Eyanoeer, Zulfikar Lubis*
- Pengaruh Latihan Ekstremitas Bawah terhadap Skala Borg pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik 238  
*Ghamal Arif Hanafiah, Amira P Tarigan, Pandiaman Pandia, Putri C Eyanoeer*
- Faktor Risiko Kejadian Pneumonia Sangat Berat pada Anak 243  
*Retno Asih Setyoningrum, Hedi Mustiko*
- ### Tinjauan Pustaka
- Asma pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis 251  
*Triya Damayanti, Sri Pudyastuti*
- Asma Kerja pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit 262  
*Rahmad Budianto, Tri Wahyu Astuti*

# PENGARUH PEMBERIAN THYMOQUINONE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-8, NILAI %VEP<sub>1</sub> DAN SKOR CAT PADA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK STABIL

Levana Kasumadewi<sup>1</sup> Suradi<sup>1</sup> Ana Rima Setijadi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

## Abstrak

**Latar belakang:** Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang ditandai dengan gejala respiratorik serta hambatan aliran udara persisten saluran napas akibat abnormalitas alveoli dan/atau saluran napas yang disebabkan pajanan partikel atau gas berbahaya secara terus-menerus. Inflamasi saluran napas berperan penting dalam patogenesis PPOK. *Nigella sativa* dikenal dengan nama *habbatusauda* mengandung thymoquinone yang memiliki efek sebagai anti-inflamasi. Penurunan inflamasi saluran napas dapat dilihat berdasarkan penurunan presentasi kadar IL-8 plasma, mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub>, dan perbaikan klinis berdasarkan penurunan skor CAT.

**Metode:** Uji klinis eksperimental pretest dan posttest design dilakukan terhadap 40 pasien PPOK stabil di poliklinik paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen tanggal 29 Juni sampai 3 Agustus 2019. Subyek kelompok perlakuan (n=20) diberikan kapsul minyak thymoquinone 1 x 500 mg per hari selama 30 hari, kelompok kontrol (n=20) hanya mendapatkan terapi standar PPOK stabil.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan secara tidak bermakna terhadap kadar IL-8 (P=0,052) dan nilai % VEP<sub>1</sub> (P=0,943) pada kelompok perlakuan. Sedangkan skor CAT menunjukkan penurunan secara bermakna pada kelompok perlakuan (P=0,0005).

**Kesimpulan:** Pemberian thymoquinone mampu menurunkan inflamasi berdasarkan penurunan kadar IL-8 dan dapat memperbaiki klinis pasien PPOK stabil yang terlihat pada penurunan skor CAT. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 210-8)

**Kata kunci:** Thymoquinone, PPOK stabil, IL-8 plasma, %VEP<sub>1</sub>, Skor CAT

## THE EFFECT OF THYMOQUINONE ON INTERLEUKINE-8 LEVELS, %FEV<sub>1</sub> VALUE AND CAT SCORES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

## Abstract

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a characterized by respiratory symptoms and persistent airway obstruction due to alveoli and/or airway abnormalities caused by continuous exposure to harmful particles or gases. Airway inflammation plays an important role in the pathogenesis of COPD. *Nigella sativa*, known as *habbatusauda*, contains thymoquinone, which has an anti-inflammatory effect. Airway inflammation improvement was measured based on decreased plasma IL-8 level, maintain the optimization of %FEV<sub>1</sub> value and clinical improvement based on the decreased CAT score.

**Methods:** The pretest and posttest experimental clinical trial was carried out in 40 patients with stable COPD in the pulmonology outpatient clinics of Dr. Moewardi Surakarta and dr. Soehadi Prijonegoro Sragen Hospital from 29 June to 3 August 2019. Subjects were grouped into treatment group (n=20) receiving standard therapy along with thymoquinone oil capsules 500 mg/day and placebo group (n=20) receiving standard therapy only for 30 days.

**Results:** The study revealed statistically insignificant decreases of IL-8 level (P=0.052) and %FEV<sub>1</sub> value (P=0.943) in the treatment group, while CAT score showed significant decreases in the treatment group (P=0.0005).

**Conclusion:** Thymoquinone administration reduce inflammation as it can lower IL-8 level and improves the clinical condition of patients with stable COPD based on a decrease in CAT score. (*J Respir Indo.* 2020; 40(4): 210-8)

**Keywords:** Thymoquinone, stable COPD, plasma IL-8, %FEV<sub>1</sub>, CAT score

---

Korespondensi: Levana Kasumadewi  
Email: levanakasumadewi@gmail.com

## PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit yang dapat dicegah dan diobati yang ditandai dengan gejala respiratorik serta hambatan aliran udara persisten saluran napas akibat abnormalitas alveoli dan atau saluran napas yang disebabkan pajanan partikel atau gas berbahaya secara terus-menerus. Prevalensi PPOK meningkat setiap tahunnya dan masih menjadi masalah kesehatan global. Penyakit ini juga merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia. *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 melaporkan 600 juta penduduk di dunia menderita PPOK.<sup>1</sup> Data riset kesehatan dasar tahun 2013 menunjukkan prevalensi PPOK di Indonesia mencapai 3,7% dari jumlah penduduk.<sup>2</sup> Saat ini PPOK menjadi penyakit keempat penyebab kematian di dunia dan diperkirakan menjadi penyakit tiga besar penyebab kematian pada tahun 2030. Hubungan faktor risiko merokok, infeksi, dan inflamasi sebagai penyebab PPOK belum dapat dijelaskan dengan baik.<sup>1</sup>

Patogenesis terjadinya PPOK yaitu proses inflamasi, stres oksidatif, ketidakseimbangan enzim protease dan antiprotease serta apoptosis. Inflamasi saluran napas berperan penting dalam patogenesis PPOK. Inflamasi disebabkan oleh adanya inhalasi partikel dan gas berbahaya yang menarik sel inflamasi ke saluran napas sehingga menyebabkan peradangan kronik. Proses inflamasi pada PPOK ditandai dengan peningkatan jumlah sel inflamasi. Sel inflamasi melepaskan mediator inflamasi diantaranya faktor kemotaktik, sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan. Makrofag menghasilkan interleukin (IL)-8 yang merupakan faktor kemotaktik atau kemoatraktan paling kuat dan dapat menarik neutrofil ke dalam paru. Regulasi sekresi IL-8 diatur oleh faktor transkripsi *nuclear factor kappa β* (NFκβ). Faktor transkripsi NFκβ yang terdiri dari ikatan *inhibitor of kappa β* (Iκβ), protein (p) 50, dan p65 dalam keadaan tidak teraktivasi berada di sitosol. Asap rokok sebagai oksidan mengaktifkan enzim Iκβ *kinase* (IKK) yang menyebabkan NFκβ teraktivasi sehingga mengekspresikan mediator proinflamasi

antara lain IL-8, IL-6, LTB-4 dan TNF-α. Neutrofil yang diinduksi oleh IL-8 mengeluarkan protease *matrix metalloproteinase* (MMP) 9 yang berperan dalam degradasi matriks ekstraselular sehingga memicu terbentuknya emfisema. *Matrix metalloproteinase-9* dapat meningkatkan aktivitas *transformasi growth factor* (TGF) α dalam kelenjar submukosa sehingga terjadi hipersekresi mukus atau bronkitis kronik.<sup>3,4</sup>

Patologi yang terjadi pada PPOK yaitu bronkitis kronik dan emfisema. Patofisiologi utama yaitu didapatkan penurunan fungsi paru. Penurunan fungsi paru ditandai dengan penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama terhadap nilai prediksi volume ekspirasi paksa detik pertama (%VEP<sub>1</sub>) yang menunjukkan terdapat obstruksi pada jalan napas. Pengukuran fungsi paru dapat menilai beratnya PPOK dan memantau perjalanan penyakit. Gejala klinis yang terjadi yaitu sesak napas progresif, batuk kronik dan batuk kronik berdahak.<sup>1,2,5</sup>

Pengobatan herbal sebagai terapi tambahan telah terbukti secara klinis pada PPOK. *Nigella sativa* yang dikenal dengan nama *habbatusauda* pada beberapa tahun terakhir banyak digunakan masyarakat sebagai pengobatan herbal. Kandungan utama *nigella sativa* ialah *thymoquinone* (TQ) yaitu sebesar 30-48%. *Thymoquinone* merupakan salah satu senyawa yang memiliki efek antikanker, antioksidan, anti-inflamasi, antidiabetes dan banyak digunakan pada penyakit pernapasan.<sup>6</sup> Penelitian El Gazzar dkk pada tahun 2007 menyebutkan bahwa TQ melemahkan respons proinflamasi sel mast yang di stimulasi oleh lipopolisakarida (LPS) dengan cara memodulasi transaktivasi NFκβ dan produksi TNF-α.<sup>7</sup> Senyawa *quercetin* dikategorikan sebagai *flavonoid* yang merupakan polifenol alami pada sumber makanan termasuk buah dan sayur. *Quercetin* bekerja sebagai anti-inflamasi mampu menurunkan IL-8 serum dan skor COPD *assessment test* (CAT) pada pasien PPOK stabil, namun belum terdapat penelitian mengenai peran TQ dalam menurunkan IL-8 pada PPOK.

Berdasarkan uraian di atas peneliti tertarik untuk mengetahui dan membuktikan peran TQ yang terkandung dalam *Nigella sativa* sebagai terapi

tambahan pada pasien PPOK stabil. Tujuan penelitian ini ialah mengetahui dan menganalisis pengaruh pemberian TQ terhadap kadar IL-8 serum, nilai %VEP<sub>1</sub>, serta skor CAT pasien PPOK stabil. Manfaat penelitian ini ialah dapat dijadikan dasar pertimbangan pemberian tambahan terapi TQ pada PPOK stabil sebagai terapi anti-inflamasi melalui penilaian kadar IL-8 serum sehingga mampu menurunkan gejala, menjaga fungsi paru optimal, mencegah eksaserbasi berulang dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis *quasi* eksperimental *pre* dan *posttest design* pada kelompok perlakuan dan kontrol. Penelitian dilakukan pada pasien PPOK stabil yang kontrol rawat jalan di poliklinik paru RSUD dr. Moewardi Surakarta dan RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen pada bulan Juni 2019 sampai jumlah sampel terpenuhi. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu pemilihan subyek penelitian yang datang berdasarkan kriteria inklusi kemudian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. Penentuan sampel yang mendapat TQ dilakukan secara random dengan tabel *random*.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PPOK stabil usia 40 tahun atau lebih dan bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien PPOK stabil dengan keganasan paru atau ekstraparu, pneumonia, gangguan fungsi hati berat, gangguan fungsi ginjal berat, tuberkulosis paru, penyakit gangguan jantung dan diabetes mellitus. Kriteria diskontinu adalah pasien mengundurkan diri atau meninggal dunia dan pasien mengalami efek samping berat TQ antara lain gangguan ginjal berat selama penelitian berlangsung.

Pasien PPOK stabil yang terdiagnosis dan memenuhi kriteria inklusi dijelaskan maksud dan tujuan penelitian. Pasien yang setuju diminta menandatangani *informed consent*. Sampel terdiri

dari 40 pasien PPOK stabil yang terbagi menjadi 20 pasien pada kelompok kontrol dan 20 pasien pada kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar PPOK stabil dan kapsul minyak TQ 1 x 500 mg selama 30 hari dan kelompok kontrol hanya mendapatkan terapi standar selama 30 hari. Kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan pemeriksaan IL-8, mengisi kuesioner CAT dan spirometri pada awal dan akhir penelitian. Uji homogenitas karakteristik penelitian yang berupa variabel kualitatif dengan skala kategorik (nominal/ordinal) dilakukan menggunakan uji *Chi-square*. Uji homogenitas untuk variabel kuantitatif dengan skala numerik dilakukan menggunakan uji beda 2 *mean* yang jenis ujinya didasarkan pada distribusi data variabel karakteristik sampel. Data seluruh variabel di analisis menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 for Windows*. Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan uji beda *paired T-test* dan *independent sample T-test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon* untuk kelompok berpasangan atau uji *Mann-Whitney* untuk kelompok tidak berpasangan.

## HASIL

Sampel sebanyak 40 orang yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi dua kelompok yaitu 20 orang kelompok perlakuan dan 20 orang kelompok kontrol. Karakteristik subjek penelitian yaitu umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, Indeks Brinkman (IB), Indeks Massa Tubuh (IMT), *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* dan skor group diukur dan dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Variabel karakteristik yang bersifat kualitatif dengan skala kategorik meliputi jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, derajat merokok (IB), IMT, GOLD dan skor grup, sementara variabel karakteristik yang bersifat kuantitatif dengan skala numerik adalah umur. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		P
	Kontrol (n=20)	Perlakuan (n=20)	
Umur <i>mean</i> ± SD <sup>a</sup>	60,75±9,39	62,90±10,41	0,497
Jenis Kelamin <sup>b</sup>			0,723
Laki-laki	14 (70,0%)	15 (75,0%)	
Perempuan	6 (30,0%)	5 (25,0%)	
Pendidikan <sup>b</sup>			0,728
Tidak Sekolah	3 (15,0%)	4 (20,0%)	
SD	7 (35,0%)	7 (35,0%)	
SMP	5 (25,0%)	3 (15,0%)	
SMA	4 (20,0%)	6 (30,0%)	
Sarjana	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
Pekerjaan <sup>b</sup>			0,709
Petani	5 (25,0%)	9 (45,0%)	
Buruh	6 (30,0%)	4 (20,0%)	
Pensiunan PNS	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
Pedagang	2 (10,0%)	3 (15,0%)	
IRT	3 (15,0%)	1 (5,0%)	
Karyawan Swasta	3 (15,0%)	2 (10,0%)	
Derajat Merokok (IB) <sup>b</sup>			0,723
Tidak Merokok	6 (30,0%)	5 (25,0%)	
Ringan	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Sedang	14 (70,0%)	15 (75,0%)	
Berat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Indeks Massa Tubuh (IMT) <sup>b</sup>			0,673
Underweight	4 (20,0%)	2 (10,0%)	
Normal	15 (75,0%)	17 (85,0%)	
Overweight	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
Obesitas	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
GOLD <sup>b</sup>			0,386
1	2 (10,0%)	0 (0,0%)	
2	6 (30,0%)	8 (40,0%)	
3	9 (45,0%)	7 (35,0%)	
4	3 (15,0%)	5 (25,0%)	
Skor Group <sup>b</sup>			0,598
A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
B	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
C	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
D	18 (90,0%)	19 (95,0%)	
IL-8 pretest <i>mean</i> ± SD <sup>c</sup>	13,06±5,33	19,62±12,14	0,056
%VEP <sub>1</sub> pretest <i>mean</i> ± SD <sup>c</sup>	46,50±21,21	42,56±16,09	0,529
CAT pretest <i>mean</i> ± SD <sup>a</sup>	18,15±5,21	18,65±5,92	0,778

Hasil uji homogenitas antara kelompok kontrol dan perlakuan untuk variabel umur diperoleh  $P=0,497$  ( $P>0,05$ ) yang berarti bahwa terdapat *mean* atau rata-rata yang sama antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Sedangkan hasil uji homogenitas variabel jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, IB, IMT, GOLD dan skor *group* menunjukkan bahwa variabel tersebut memiliki sebaran yang homogen antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan  $P>0,05$ . Hasil analisis homogenitas menunjukkan bahwa semua variabel karakteristik yang kualitatif yaitu jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, IB, IMT, GOLD dan skor *group* memiliki proporsi yang tidak berbeda antara kelompok kontrol dan perlakuan.

Hasil perhitungan kadar IL-8 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kadar IL-8 pretest, posttest dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	Kadar IL-8			
	Pretest	Posttest	P	Δ (Posttest-Pretest)
Perlakuan	19,62±12,14	14,35±3,95	0,052 <sup>c</sup>	-5,26±12,02
Kontrol	13,06±5,33	17,00±6,99	0,004 <sup>b</sup>	3,94±5,34
p	0,056 <sup>d</sup>	0,149 <sup>a</sup>		

Uji beda 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan posttest pada kelompok kontrol menggunakan uji T untuk sampel berpasangan. Hasil uji 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan posttest pada kelompok kontrol diperoleh  $P=0,004$ . Nilai  $P<0,05$  menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang bermakna terhadap kadar IL-8 serum setelah diberikan terapi standar.

Uji beda 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan posttest pada kelompok perlakuan digunakan uji *Wilcoxon*. Hasil uji 2 *mean* kadar IL-8 pretest dan

posttest pada kelompok perlakuan diperoleh  $P=0,052$ . Nilai  $P>0,05$  menunjukkan bahwa tidak terdapat penurunan kadar IL-8 serum yang bermakna setelah diberikan perlakuan.

Analisis di atas sesuai dengan hipotesis penelitian yang menyatakan bahwa terdapat pengaruh TQ terhadap penurunan kadar IL-8 serum pasien PPOK stabil. Kadar IL-8 pada pretest dan posttest kelompok perlakuan mengalami penurunan tetapi tidak bermakna secara statistik.

Hasil perhitungan nilai %VEP<sub>1</sub> pretest dan posttest pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Persen %VEP<sub>1</sub> pretest, posttest dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	%VEP <sub>1</sub>			
	Pretest	Posttest	P	Δ (Posttest-Pretest)
Perlakuan	42,56±16,09	42,36±14,43	0,943 <sup>p</sup>	-0,19±12,05
Kontrol	46,50±21,21	42,90±18,56	0,762 <sup>c</sup>	-3,60±16,92
P	0,529 <sup>d</sup>	0,738 <sup>d</sup>		

Uji beda 2 *mean* %VEP<sub>1</sub> pretest dan posttest pada kelompok kontrol menggunakan uji Wilcoxon diperoleh  $P=0,762$ . Nilai  $P>0,05$  menunjukkan bahwa terdapat penurunan %VEP<sub>1</sub> yang tidak bermakna setelah mendapatkan terapi standar. Uji beda 2 *mean* %VEP<sub>1</sub> pretest dan posttest pada kelompok perlakuan menggunakan uji T diperoleh  $P=0,943$ . Nilai  $P>0,05$  menunjukkan bahwa terdapat penurunan nilai %VEP<sub>1</sub> tidak bermakna setelah diberikan perlakuan. Analisis di atas tidak sesuai dengan hipotesis yang menyatakan terdapat pengaruh TQ dalam mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub> pasien PPOK Stabil.

Hasil perhitungan data skor CAT sebelum dan sesudah mendapatkan perlakuan pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Skor CAT pretest, posttest, dan perubahan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	Skor CAT			
	Pretest	Posttest	P	Δ (Posttest-Pretest)
Perlakuan	18,65±5,92	13,70±4,24	0,000 <sup>b</sup>	-4,95±2,72
Kontrol	18,15±5,21	16,35±4,71	0,004 <sup>b</sup>	-1,80±2,42
P	0,778 <sup>a</sup>	0,069 <sup>a</sup>		

Skor CAT kelompok kontrol menggunakan uji T berpasangan pada pretest dan posttest perlakuan diperoleh  $P=0,004$ . Nilai  $P<0,05$  menandakan bahwa

terdapat penurunan bermakna terhadap skor CAT pada kelompok kontrol setelah mendapatkan terapi standar. Kelompok perlakuan digunakan uji beda 2 *mean* uji T untuk sampel berpasangan diperoleh  $P=0,0005$ . Nilai  $P<0,05$  menandakan bahwa terdapat penurunan yang bermakna terhadap Skor CAT pada kelompok perlakuan. Analisis di atas sesuai dengan hipotesis bahwa terdapat pengaruh TQ terhadap penurunan skor CAT pasien PPOK stabil.

## PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian ini didapatkan jenis kelamin laki-laki yaitu 15 orang (75,0%) pada kelompok perlakuan dan 14 orang (70,0%) pada kelompok kontrol. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI, 2016) menyebutkan bahwa prevalensi pasien PPOK banyak terjadi pada laki-laki, hal ini berhubungan dengan kebiasaan merokok dan lebih banyak laki laki yang bekerja diluar rumah sehingga terjadi peningkatan risiko pajanan polusi udara di luar. Dalam penelitian ini diketahui bahwa rerata umur subjek pada kelompok perlakuan (62,90±10,41) sedangkan pada kelompok kontrol (60,75±9,39). Hal ini sesuai dengan buku pedoman PPOK oleh PDPI tahun 2016 dan GOLD 2019 bahwa prevalensi PPOK meningkat sesuai dengan bertambahnya usia dan prevalensi tertinggi pasien PPOK didapatkan pada umur >60 tahun.<sup>1,5</sup>

Status merokok subjek penelitian paling banyak dengan IB sedang pada kelompok perlakuan sebesar 15 orang (75,0%) dan kontrol sebesar 14 orang (70,0%). Asap rokok, polusi udara, pajanan zat di tempat kerja, genetik, usia, jenis kelamin, tumbuh kembang paru, sosial ekonomi, infeksi paru berulang, asma dan bronkitis kronik merupakan faktor risiko PPOK. Penelitian ini didapatkan bahwa pasien PPOK mayoritas memiliki IB sedang, menurut Barnes tahun 2004 bahwa asap rokok merupakan faktor risiko yang kuat terhadap terjadinya PPOK.<sup>9</sup>

Tingkat pendidikan terbanyak pada kelompok kontrol dan perlakuan adalah Sekolah Dasar (SD). Pekerjaan terbanyak pada kelompok perlakuan ialah petani sebanyak 45,0% dan pada kelompok kontrol

ialah buruh sebanyak 30%. Riwayat pekerjaan dapat menentukan status sosio ekonomi seseorang. Menurut GOLD 2019 sosio ekonomi rendah merupakan faktor risiko PPOK.<sup>1</sup>

Pada penelitian ini pasien PPOK stabil diberikan kapsul minyak TQ dengan dosis 500 mg/hari dalam waktu 30 hari kemudian dilihat pengaruh TQ terhadap kadar IL-8 serum. Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-8 kelompok perlakuan setelah mengkonsumsi TQ mengalami penurunan dibandingkan sebelum mendapatkan perlakuan walaupun tidak bermakna, sedangkan pada kelompok kontrol kadar IL-8 mengalami peningkatan secara bermakna. Pemberian TQ mampu menurunkan kadar IL-8 serum pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang terjadi peningkatan kadar IL-8.

Penelitian ini tidak bisa dibandingkan dengan penelitian sebelumnya karena belum pernah ada penelitian tentang pengaruh TQ terhadap kadar IL-8 pada pasien PPOK. Mekanisme TQ sebagai anti-inflamasi pada PPOK adalah dengan melemahkan prostaglandin dan leukotrien, memodulasi proliferasi sel dan peradangan melalui pengaturan jalur NFκβ, menghambat aktivasi enzim IKK, menghambat aktivasi NFκβ, mengatur transkripsi TNFα, menginduksi ikatan NFκβ dan mengurangi kerusakan jaringan.<sup>10,11</sup>

Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan kadar IL-8 setelah pemberian TQ 500 mg selama 30 hari tetapi tidak bermakna. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menjelaskan bahwa TQ merupakan anti-inflamasi yang bekerja menghambat aktifitas NFκβ disitoserum melalui penghambatan aktivasi enzim IKK dan menginduksi ikatan Iκβ, p50, dan p6 sehingga dapat menghambat translokasi NFκβ ke nukleus dan menghambat ekspresi sitokin salah satunya yaitu IL-8.<sup>7</sup> IL-8 dikenal sebagai CXCL8 yaitu chemokine CXC yang merupakan kemoatraktan kuat untuk neutrofil yang berasal dari monosit, makrofag jaringan dan alveolar, epitel paru, sel otot polos jalan napas, eosinofil, fibroblas dan sel endotel.<sup>12</sup>

Sel inflamasi memproduksi protease dan inaktivasi antiprotease sehingga terjadi

ketidakseimbangan. Ketidakseimbangan protease dan antiprotease berperan dalam patogenesis emfisema.<sup>3</sup> Dikutip dari Wafaa dkk, penelitian Daldegan (2005) menyebutkan bahwa konsentrasi IL-8 serum lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan pada pasien dengan asma atau pada individu kontrol yang sehat.<sup>12</sup>

Kadar IL-8 pada manusia tidak memiliki batasan nilai normal karena IL-8 dipengaruhi oleh banyak faktor yaitu adanya inflamasi, stress oksidatif, infeksi bakteri dan virus, sinar ultraviolet, aktivitas, obesitas, dan merokok.<sup>13</sup> Selanjutnya, penelitian Wihandani dkk (2009) juga menyebutkan bahwa kadar IL-8 pada orang sehat antara 10 pg/ml sampai 14 pg/ml.<sup>14</sup>

*Thymoquinone* memiliki efek yang luas pada PPOK, yaitu sebagai anti-inflamasi, antioksidan dan menginduksi apoptosis. *Thymoquinone* juga memiliki mekanisme kerja anti-inflamasi yang luas. Mekanisme anti-inflamasi pada TQ selain menghambat IL-8 juga menghambat sitokin proinflamasi lainnya yaitu IL-1β, IL-6 dan TNFα. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan IL-8 secara tidak bermakna pada kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan banyak faktor inflamasi lain yang berperan dan IL-8 tidak dapat dihambat sepenuhnya oleh efek anti-inflamasi TQ.<sup>7</sup>

Penelitian Zhang dkk (2017) menyatakan bahwa serum IL-8 merupakan biomarker yang sensitif, mudah diukur dan murah untuk menggambarkan keadaan PPOK terutama saat eksaserbasi. Pada penelitian Zhang dkk juga didapatkan kadar IL-8 serum pada kelompok sehat dengan rata rata 9,45 pg/ml, kelompok PPOK stabil 51,60 pg/ml dan kelompok eksaserbasi 129 pg/ml. Pada studi ini dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-8 pada pasien PPOK dan semakin meningkat pada eksaserbasi akut.<sup>15</sup>

Penelitian ini didasari oleh beberapa penelitian sebelumnya yang menganalisis efek anti-inflamasi dari TQ dengan dosis dan durasi pemberian yang berbeda beda. Penelitian Umar dkk (2012) mengatakan bahwa pemberian oral TQ pada tikus Wistar dalam kondisi arthritis rheumatoid dengan dosis 5-10 mg/kg selama 21 hari menyebabkan

penurunan bermakna mediator proinflamasi diantaranya IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  dan PGE<sub>2</sub>.<sup>16</sup> Penelitian Balaha dkk pada tahun 2015 menyatakan bahwa 4-10 mg/kg/hari ekstrak *nigella sativa* selama 30 hari dapat meningkatkan sitokin Th2 yaitu IL-4, IL5, serta IL-13 dan menurunkan sitokin Th1 yaitu IFN- $\gamma$  pada asma non eosinofilik.<sup>17</sup> Penelitian Hadi dkk (2014) menyatakan bahwa pemberian minyak TQ pada pasien artritis rheumatoid dengan dosis 500 mg selama 8 minggu dapat meningkatkan sitokin anti inflamasi IL-10 secara bermakna dan menurunkan sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  walaupun tidak bermakna.<sup>18</sup> Penelitian Yetkin dkk (2017) terhadap tikus Wistar albino yang diberi pajanan asap rokok selama 3 bulan dan diberikan TQ secara intraperitoneal selama 21 hari memiliki kadar IL-8 serum yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa TQ dapat digunakan sebagai terapi kuratif dalam menurunkan kadar IL-8 serum.<sup>19</sup>

Penelitian ini terjadi penurunan nilai %VEP<sub>1</sub> kelompok perlakuan yaitu dari nilai pre 42,56 $\pm$ 16,09 dan nilai post 42,36 $\pm$ 14,43 namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,943$ ). Pada kelompok kontrol didapatkan penurunan nilai %VEP<sub>1</sub> yaitu nilai pre 46,50 $\pm$ 21,21 dan nilai post 42,90 $\pm$ 18,56 dan penurunan nilai ini secara statistik tidak bermakna ( $P=0,762$ ). Hasil penelitian tidak terdapat pengaruh yang bermakna pemberian TQ 500 mg selama 30 hari dapat mempertahankan optimalisasi %VEP<sub>1</sub> pasien PPOK stabil. Namun secara deskriptif pemberian TQ 500 mg selama 30 hari dapat memperkecil penurunan %VEP<sub>1</sub> dibandingkan dengan terapi standar saja (kontrol), dilihat dari  $\Delta$  IL-8 pada kelompok perlakuan -0,19 $\pm$ 12,05 dan  $\Delta$  IL-8 pada kelompok kontrol -3,60 $\pm$ 16,92.

Nilai %VEP<sub>1</sub> pada pemeriksaan fungsi paru untuk mengukur derajat obstruksi aliran udara. Nilai %VEP<sub>1</sub> merupakan persentase rasio volume udara yang dikeluarkan secara paksa pada detik pertama setelah inspirasi maksimal terhadap nilai prediksi. Nilai prediksi disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, ras, dan tinggi badan. Perubahan inflamasi dan struktur saluran napas akan tetap berlangsung sesuai dengan beratnya penyakit walaupun sudah

berhenti merokok.<sup>1,2</sup> Volume ekspirasi paksa detik 1 per prediksi mampu menggambarkan derajat berat penyakit pasien PPOK. Penelitian Bhatt (2017) menjelaskan bahwa %VEP<sub>1</sub> dapat menggambarkan prediktor morbiditas, mortalitas dan frekuensi eksaserbasi serta dapat digunakan untuk evaluasi pengobatan pasien PPOK.<sup>20</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian TQ 500 mg selama 30 hari tidak dapat mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub>. Hal ini disebabkan karena TQ belum mampu menurunkan tingkat obstruksi, banyak faktor yang berpengaruh terhadap obstruksi saluran napas pada pasien PPOK diantaranya proses inflamasi yang dapat dilihat pada peningkatan sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  dan fibrosis atau perubahan struktur saluran napas yang bersifat ireversibel. *Air trapping* dan *remodelling* saluran napas akan menghasilkan emfisema. Emfisema menyebabkan penurunan tekanan elastis sehingga terjadi penyempitan dan peningkatan tahanan saluran napas. Pada pasien PPOK terjadi peningkatan aktivitas kolinergik akibat disfungsi neuronal reseptor muskarinik M2. Disfungsi reseptor muskarinik M2 menyebabkan pelepasan asetilkolin yang memicu kontraksi berlebih otot polos sehingga menyebabkan peningkatan obstruksi saluran napas.<sup>9,21</sup> Hambatan saluran napas pada PPOK dapat terjadi pada beberapa mekanisme yang tidak dapat sepenuhnya dihambat oleh aktifitas TQ.<sup>3</sup>

Sebagai perbandingan, penelitian Ahmad dkk (2009) menyebutkan bahwa pemberian TQ 0,1 mg/kgBB selama 14 hari dapat meningkatkan nilai arus puncak ekspirasi (APE) pada pasien asma.<sup>22</sup> Pada penelitian Boskabady dkk (2007) menyebutkan bahwa pemberian TQ 15 mg/kgBB selama 3 bulan dapat memperbaiki uji fungsi paru pada pasien asma.<sup>23</sup> Pada penelitian Koshak dkk (2017) diperoleh bahwa pemberian kapsul TQ 500 mg selama 4 minggu menunjukkan peningkatan nilai %VEP<sub>1</sub> secara tidak bermakna pada pasien asma.<sup>24</sup> Penelitian lain oleh Salem dkk (2017) menyebutkan bahwa pemberian TQ sebanyak 2 gr/hari selama 12 minggu dapat meningkatkan nilai %VEP<sub>1</sub> dan kapasitas vital paksa (KVP) secara bermakna pada pasien asma.<sup>25</sup>

Pada penelitian ini juga diperoleh bahwa skor CAT pada kelompok perlakuan sebelum (pre) didapatkan perlakuan adalah sebesar 18,65±5,92 dan setelah perlakuan (post) didapatkan hasil skor CAT sebesar 13,70±4,24. Hasil ini menunjukkan terjadi penurunan skor CAT secara bermakna ( $P=0,0005$ ). Hasil skor CAT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol mengalami penurunan nilai skor CAT, tetapi penurunan yang paling banyak terjadi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

Kuesioner CAT digunakan untuk menilai gejala PPOK yang lebih komprehensif dan dihubungkan dengan status kesehatan serta klinis pasien. Hasil skor CAT pada penelitian sesuai dengan hipotesis dan sesuai dengan penurunan inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar IL-8. Peran TQ pada PPOK adalah sebagai anti-inflamasi. Sebagai anti-inflamasi TQ bekerja dengan menghambat aktifitas NF- $\kappa$ B disitoserum yang dapat bertranslokasi ke nukleus dan mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, LTB-4 dan TNF- $\alpha$ .<sup>7</sup> Pemberian TQ pada pasien PPOK mampu menghambat transkripsi NF- $\kappa$ B sehingga terjadi penurunan produksi mediator inflamasi antara lain penurunan kadar IL-8 serum. Penurunan mediator inflamasi akan menyebabkan penurunan inflamasi saluran napas dan hipersekresi mukus sehingga mengurangi hambatan aliran udara dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan penurunan skor CAT, walaupun tidak disertai dengan peningkatan fungsi paru. Skor CAT juga tidak lepas dari faktor subyektif masing masing sampel sehingga masih dapat mempengaruhi penilaiannya.

Dari hasil penelitian dan beberapa penelitian sebelumnya bahwa banyak faktor yang berpengaruh terhadap efek TQ pada saluran napas. Efek TQ terhadap pasien PPOK belum didapatkan pada penelitian sebelumnya, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan agar mendapatkan dosis TQ yang tepat dengan efek yang optimal.

## KESIMPULAN

Terapi tambahan TQ dapat menurunkan kadar

IL-8 serum secara tidak bermakna dan menurunkan skor CAT secara bermakna, tetapi tidak dapat mempertahankan optimalisasi nilai %VEP<sub>1</sub> pada pasien PPOK stabil. Terapi tambahan kapsul minyak TQ 500 mg pada pasien PPOK stabil dapat menurunkan gejala klinis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. USA: GOLD Science Committee University of Wisconsin; 2019. p. 4-95.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Penyajian Pokok-Pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta: Litbang; 2013: 1-69.
3. Macnee W. ABC of chronic obstructive pulmonary disease pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ*. 2006;332:1202-4.
4. Suradi. Analisa gas darah. In: Rasmin M, Jusuf A, Amin M, Nawas MA, Rai IBN, Yunus F, et al, editors. Buku Ajar Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. 1st ed. Jakarta: UI Press; 2017. p. 285-300.
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Penyakit paru obstruktif kronik diagnosis dan penatalaksanaan. Jakarta: UI Press; 2016. p. 1-88.
6. Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KH. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:443-51.
7. El Gazzar MA, Mezayen RE, Nicolls MR, Dreskin SC. Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF- $\kappa$ B nuclear transactivation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007;1770:556-64.
8. Sholihah M, Suradi, Aphridasari J. Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL-8) Dan Nilai COPD Assessment

- Test (CAT) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Stabil. *J Respir Indo* 2019 april;39(2):103-12.
9. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16-27.
  10. Siveen KS, Mustafa N, Li F, Kannaiyan R, Ahn KS, Kumar AP, et al. Thymoquinone overcomes chemoresistance and enhances the anticancer effects of bortezomib through abrogation of NFκB regulated gene products in multiple myeloma xenograft mouse model. *Oncotarget*. 2013;5:634-48.
  11. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-κβ, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011;13:1-24.
  12. Wafaa S, Shirny El, Ayman S, Dib El, Nagy, Hala M, et al. A study of IL-6, IL-8, and TNF-α as inflammatory markers in COPD patients. *Egypt J Bronchol*. 2014;8:91-9.
  13. Anwar A, Massi MN, Patellongi IJ, Dewiyanti W. Levels of the proinflammatory cytokines: interleukin-8, interleukin-12, tumor necrosis factor-α in severe acne at Makassar. *Int J Biol Med Res*. 2015;6(1):4718-21.
  14. Wihandani DM, Dewi NA, Somia A. Sekresi interleukin-8 (il-8) dan hubungannya dengan tingkat keparahan penyakit infeksi dengue. *J Peny Dalam*. 2009;10:1-5.
  15. Zhang J, Bai C. The significance of serum interleukin-8 in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos*. 2018;17(1):13-21.
  16. Umar S, Zargan J, Umar K, Ahmad S, Katiyar CK, Khan HA. Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats. *Chem Biol Interact*. 2012;197:40-6.
  17. Balaha MF, Tanaka H, Yamashita H, Rahman MN, Inagaki N. Oral Nigella sativa oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice. *Int Immunopharmacol*. 2012;14:224-31.
  18. Hadi V, Kheirouri S, Alizadeh M, Khabbazi A, Hosseini H. Effect of nigella sativa oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AJP*. 2016;6:34-43.
  19. Yetkin NA, Buyukoglan H, Sonmez MF, Tutar N, Yilmaz I, Gulmez I. The protective effects of thymoquinone on lung damage developed by cigarette smoke. *Eur Respir J*. 2017;50:1-8.
  20. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, Cassano PA, Couper D, Jacobs DR, et al. Discriminative accuracy of FEV1: FVC thresholds for copd-related hospitalization and mortality. *JAMA*. 2019;321:2438-47.
  21. Lareau RN, Bonnie RN, Paula M. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;171:1-2.
  22. Ahmad J, Khan RA, Malik MA. A study of Nigella sativa oil in the management of wheeze associated lower respiratory tract illness in children. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2009;3(5):248-51.
  23. Boskabady MH, Javan H, Sajady M, Rakhshandeh H. The possible prophylactic effect of Nigella sativa seed extract in asthmatic patients. *Fun Clin Pharmacol*. 2007;21:559-66.
  24. Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, et al. Nigella sativa supplementation improves asthma control and biomarkers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2017;31:403-9.
  25. Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Badar A, Elnour A, et al. Effect of Nigella sativa supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med*. 2017;37:64-71.