

Artikel Penelitian

Pengaruh Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Kadar *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF-1), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Haemoglobin* (Hb), dan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada Pasien Kanker Paru

The Effect of Black Cumin (*Nigella sativa*) on Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Hemoglobin (Hb), and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Levels in Lung Cancer Patients

Iin Noor Chozin¹, Suryanti Dwi Pratiwi¹, Claudia Herda¹, Arina Aftritia Izzati¹

¹ Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Diterima 7 Oktober 2024; direvisi 21 Januari 2025; publikasi 25 Juni 2025

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:

Claudia Herda.

Alamat Korespondensi: Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Email:

claudia.asyari@gmail.com

Pendahuluan: Insidensi dan angka kematian akibat kanker paru terus meningkat, sebagian besar disebabkan oleh keterlambatan dalam proses diagnosis. Beberapa penanda yang berhubungan dengan perkembangan kanker paru meliputi faktor *hypoxia-inducible factor* (HIF-1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *haemoglobin* (HB) dan *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR).

Tujuan: Tujuan studi ini untuk menganalisis perbedaan kadar HIF-1, VEGF, HB dan NLR terhadap pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*).

Metode: Penelitian kuantitatif dengan metode pre and post test control group dengan melibatkan 21 sampel yang terbagi menjadi kelompok perlakuan dan kontrol. Kriteria inklusi subjek berupa berusia >18 tahun, terdiagnosis kanker paru primer stadium IIB, IIIA, IIIB, IVA, dan IVB, serta bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi subjek adalah pasien kanker primer di luar organ paru dan terdapat kendala di dalam pengambilan data, yang menimbulkan data tidak lengkap. Semua subjek penelitian diberikan kemoterapi dan pada kelompok perlakuan ditambahkan kapsul jintan hitam 500 mg diberikan secara oral dua kali sehari selama sembilan minggu. HIF-1, VEGF, Hb dan NLR diukur sebelum dan setelah sembilan minggu pemberian kemoterapi. Dilakukan analisis uji-t berpasangan untuk menilai perbedaan HIF-1, VEGF, HB dan NLR antara sebelum dan setelah sembilan minggu pemberian kemoterapi.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan pada kadar HIF-1, VEGF, Hb dan NLR diantara kelompok kontrol dan perlakuan setelah 9 minggu dengan berturut-turut nilai $p = 0,009$; $p = 0,007$; $p = 0,021$ dan nilai $p = 0,009$.

Kesimpulan: Pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) bermanfaat dalam menurunkan kadar HIF-1, VEGF dan NLR dan meningkatkan kadar Hb pada pasien kanker paru.

Kata Kunci: Kanker paru; *hypoxia-inducible factor*; *vascular endothelial growth factor*; *haemoglobin*; *neutrophil-lymphocyte ratio*.



ABSTRACT

Background: The incidence and mortality rates of lung cancer have risen, largely due to delays in diagnosis. Several markers associated with the progression of lung cancer include hypoxia-inducible factor (HIF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), hemoglobin (Hb), and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR).

Aim: This study aims to analyze the differences in HIF-1, VEGF, Hb, and NLR levels with the administration of black cumin (*Nigella sativa*).

Methods: This is a quantitative study using a pre- and post-test control group method, involving 21 samples divided into treatment and control groups. The inclusion criteria were subjects aged >18 years, diagnosed with stage IIB, IIIA, IIIB, IVA, and IVB primary lung cancer, willing to participate, and having signed the informed consent. Exclusion criteria included patients with primary cancers outside the lungs and incomplete data collection. All study subjects underwent chemotherapy, and the treatment group was additionally given 500 mg black cumin capsules orally twice daily for nine weeks. HIF-1, VEGF, Hb, and NLR were measured before and after nine weeks of chemotherapy. A paired t-test was used to assess differences in HIF-1, VEGF, Hb, and NLR levels before and after nine weeks of chemotherapy.

Results: Significant differences were found in HIF-1, VEGF, Hb, and NLR levels between the control and treatment groups after 9 weeks, with p-values of 0.009, 0.007, 0.021, and 0.009, respectively.

Conclusion: The administration of black cumin (*Nigella sativa*) is beneficial in reducing HIF-1, VEGF, and NLR levels and increasing Hb levels in lung cancer patients.

Keywords: Lung cancer; hypoxia-inducible factor; vascular endothelial growth factor; haemoglobin; neutrophil-lymphocyte ratio.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan pertumbuhan abnormal atau tumor ganas yang ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkendali, meskipun terdapat pembatasan nutrisi dan ruang. Hal ini dikarenakan sel kanker memiliki potensi replikasi tak terbatas melalui peningkatan regulasi ekspresi telomerase yang melawan erosi telomerase.¹ Kanker merupakan penyebab utama kematian secara global, dengan sekitar 2,1 juta kasus baru kanker paru terdiagnosis dan 1,8 juta kematian pada tahun 2018.²

Kanker paru atau karsinoma bronkogenik merupakan tumor yang berasal dari parenkim paru atau di dalam bronkus. Insidensi kanker paru mengalami peningkatan di seluruh dunia, dimana secara global, kanker ini merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita dan pria. Penyebab utama angka kematian kasus kanker paru yang tinggi ini adalah mayoritas kasus terlambat dalam penegakkan diagnosis dan baru terdeteksi saat stadium sudah lanjut.³⁻⁶

Hypoxia-inducible factor merupakan

suatu komponen yang berperan penting di dalam angiogenesis. Komponen ini diaktifkan saat kondisi tubuh mengalami hipoksia. Kondisi hipoksia sering kali dijumpai pada jaringan tumor, dimana proses angiogenesis mampu meningkatkan ketahanan jaringan tumor. Di dalam sebuah studi meta-analisis, ditemukan bahwa HIF pada kanker paru berperan dalam meningkatkan risiko kanker paru yang signifikan. Di sebuah studi *in vivo* dengan penghambat HIF, menunjukkan bahwa terdapat hambatan yang signifikan terhadap kanker paru. Studi *in vivo* lain juga menunjukkan adanya penurunan vaskularisasi kanker paru, peningkatan luas jaringan nekrotik, serta penurunan metastasis yang signifikan seiring dengan penurunan kadar HIF.^{7,8}

Vascular endothelial growth factor merupakan faktor penting yang berperan dalam proses angiogenesis, yang berkaitan dengan stimulasi proliferasi, migrasi, dan invasi endotel. VEGF juga berperan di dalam meningkatkan permeabilitas dari vaskuler, yang kemudian menimbulkan ekstrasvasi protein plasma ke dalam jaringan sekitar

dan membuat struktur baru untuk migrasi sel endotel.^{9,10} VEGF diketahui berinteraksi dengan sel kanker secara langsung, yang mengakibatkan peningkatan pertumbuhan dan metastasis dari sel kanker. Kadar dan ekspresi VEGF ditemukan sangat tinggi pada berbagai jenis kanker paru. Berbagai agen terapi yang menargetkan VEGF dan reseptornya sejauh ini hanya menunjukkan perbaikan, tapi tidak bermakna signifikan pada uji klinis subjek dengan kanker paru.¹¹⁻¹³

Hemoglobin (Hb) adalah indikator hematologi yang terkait dengan kondisi anemia. Anemia sendiri didefinisikan sebagai kadar Hb di bawah 13 gr/dL pada pria dan di bawah 12 gr/dL pada wanita. Kondisi anemia lebih sering dijumpai pada pasien kanker dengan stadium yang lebih lanjut.¹³

Neutrophil-lymphocyte ratio adalah indikator hematologi yang umum pada pemeriksaan laboratorium. Beberapa studi telah mengonfirmasi adanya hubungan antara indikator ini dengan luaran tumor padat.¹⁴⁻¹⁶

Inflamasi sistemik dan perubahan pada status inflamasi merupakan karakteristik yang sering menyertai pada kanker paru. Terdapat hubungan yang erat antara perkembangan kanker dan status klinis, umum, serta inflamasi pasien. Di sebuah studi pada 257 pasien yang telah menjalani reseksi paru karena kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK), analisis univariat menunjukkan faktor risiko terhadap kesintasan secara keseluruhan berupa $NLR > 2,29$ ($p=0,01$) dan $HB < 13$ g/dL ($p=0,01$). Studi ini menyimpulkan bahwa status inflamasi pre-operasi dapat memengaruhi prognosis jangka panjang pasien yang mengalami KPKBSK dan menjalani operasi.¹⁷

Jintan hitam atau *Nigella sativa* telah lama digunakan di dalam pengobatan tradisional di berbagai negara dan terkenal memiliki banyak manfaat kesehatan. Meskipun telah terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan potensi jintan hitam sebagai

agen anti-kanker, tetapi hingga saat ini belum terdapat cukup bukti untuk menyatakan bahwa jintan hitam merupakan terapi pilihan untuk pengobatan kanker.¹⁸ Salah satu kandungan jintan hitam, thymoquinone, telah diteliti atas potensinya sebagai anti-kanker. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa thymoquinone bisa menghambat pertumbuhan sel kanker secara *in vitro* dan *in vivo*, serta dapat meningkatkan efektivitas obat kemoterapi. Thymoquinone bekerja dengan cara memicu kematian sel kanker, menghalangi pembentukan pembuluh darah baru yang menyalurkan nutrisi ke sel tumor, dan mengurangi inflamasi, serta stres oksidatif.¹⁹ Tujuan studi ini untuk menganalisis perbedaan kadar HIF-1, VEGF, HB dan NLR terhadap pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif yang menggunakan metode pre and post test control group. Studi dilaksanakan dari Juni hingga Oktober 2023 di RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia. Kriteria inklusi untuk subjek meliputi usia lebih dari 18 tahun, diagnosis kanker paru primer pada stadium IIB, IIIA, IIIB, IVA, dan IVB, serta kesediaan untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani informed consent. Adapun kriteria eksklusi mencakup pasien dengan kanker primer selain pada paru-paru dan adanya hambatan dalam pengambilan data yang menyebabkan ketidaklengkapan data.

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan penelitian ini adalah sebanyak 7 sampel per kelompok. Untuk mengantisipasi adanya pasien yang drop out, maka sampel ditambahkan sebanyak menjadi 12 sampel kontrol dan 9 sampel perlakuan dengan total menjadi 21 sampel. Partisipan penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Kelompok kontrol hanya menerima terapi kemoterapi kanker paru, sedangkan kelompok perlakuan mene-

rima terapi kemoterapi kanker paru dengan jintan hitam (*Nigella sativa*) per oral 2x500 mg selama 9 minggu. Pemeriksaan kadar HIF-1 pre, VEGF pre, Hb pre, dan NLR pre dilakukan sebelum memulai kemoterapi perdana. Kemudian pemeriksaan kadar HIF-1 Post, VEGF Post, Hb Post, dan NLR Post dilakukan kembali setelah 9 minggu pasca intervensi diberikan.

Uji statistik dikerjakan dengan analisis deskriptif dan analisis bivariat pada *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) (versi 26.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Uji statistik dilakukan dengan paired t-test apabila data terdistribusi normal. Namun, jika data tidak terdistribusi normal, maka uji statistik akan dilakukan dengan uji Wilcoxon, dimana nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

HASIL

Total subjek yang diikutsertakan di dalam penelitian ini sebesar 21 subjek dengan karakteristik demografi sebagai berikut (**Tabel 1**). Dari 21 subjek di dalam penelitian ini, 12 subjek dikelompokkan ke dalam kelompok kontrol, sedangkan 9 subjek lainnya dikelompokkan ke dalam kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan yang signifikan antara gejala penurunan BB pada kelompok perlakuan dan kontrol diperoleh nilai p sebesar 0.005 ($p < 0.05$).

Tabel 2 menampilkan hasil perbandingan HIF-1 antara kelompok perlakuan dan kontrol. HIF-1 Pre antara kedua kelompok memiliki nilai p sebesar 0,164, yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan. Sementara itu, uji perbandingan HIF-1 Post menunjukkan nilai p sebesar 0,009, yang mengindikasikan adanya perbedaan signifikan, di mana HIF-1 Post pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan. Namun, perbandingan delta HIF antara kelompok perlakuan dan kontrol menghasilkan nilai p sebesar 0,590, menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan, meskipun rata-rata delta HIF pada kelompok kontrol lebih rendah dibandingkan kelompok perlakuan.

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografi

Variabel	Perlakuan (n=9), n(%)	Kontrol (n=12), n(%)	Nilai p
Usia			0.899
≤ 60 tahun	5 (55.6)	7 (58.3)	
> 60 tahun	4 (44.4)	5 (41.7)	
Jenis Kelamin			0.899
Laki-laki	5 (55.6)	7 (58.3)	
Perempuan	4 (44.4)	5 (41.7)	
Komorbid			0.237
Tidak	8 (88.9)	8 (66.7)	
Ada	1 (11.1)	4 (33.3)	
Riwayat Merokok			0.256
Tidak merokok	6 (66.7)	5 (41.7)	
Merokok	3 (33.3)	7 (58.3)	
Lama Merokok			0.175
≤ 30 tahun	3 (100.0)	4 (57.1)	
> 30 tahun	0 (0.0)	3 (42.9)	
Jumlah Batang Rokok			0.490
1-9/ hari	1 (33.3)	1 (14.3)	
10-19/ hari	2 (66.7)	6 (85.7)	
Patologi Anatomi			0.422
KPKSK	1 (11.1)	3 (25.0)	
KPKBSK	8 (88.9)	9 (75.0)	

Variabel	Perlakuan (n=9), n(%)	Kontrol (n=12), n(%)	Nilai p
Gejala			
Sesak Napas	6 (66.7)	7 (58.3)	0.697
Batuk	5 (55.6)	11 (91.7)	0.055
Nyeri Dada	7 (77.8)	9 (75.0)	0.882
Batuk Darah	0 (0.0)	4 (33.3)	0.054
Nyeri Kepala	0 (0.0)	2 (16.7)	0.198
Penurunan BB	2 (22.2)	10 (83.3)	0.005*
Stadium			0.271
IIB	1 (11.1)	0 (0.0)	
IIIA	2 (22.2)	0 (0.0)	
IIIB	0 (0.0)	1 (8.3)	
IVA	4 (44.4)	7 (58.3)	
IVB	2 (22.2)	4 (33.3)	
PS			0.950
1	7 (77.8)	10 (83.3)	
2	1 (11.1)	1 (8.3)	
3	1 (11.1)	1 (8.3)	

* $p < 0,05$: bermakna signifikan. KPKSK, Kanker Paru jenis Karsinoma Sel Kecil; KPKBSK, Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil.

Tabel 2. Hasil Perbandingan Pre dan Pascaintervensi antara Kelompok Perlakuan dan Kontrol

	Perlakuan (n=9)		Kontrol (n=12)		Nilai p
	Mean±SD	Min-Maks	Mean±SD	Min-Maks	
HIF-1 Pre	1.615.185,44±719.531,30	514.916-2.820.442	2.106.178,58±802.403,28	1.146.878-3.520.412	0,164
HIF-1 Post	1.356.487,44±538.264,67	311.369-2.194.738	2.084.265,83±586.449,30	1.329.651-2.891.248	0,009*
Delta HIF-1	-258.698,00±723.587,19	-1.212.736-683.057	-21.912,75±1.128.280,49	-2.086.664-1.744.370	0,590
VEGF Pre	7.827,56±1.284,94	6.750-11.015	129.275,08±379.250,64	6.325-1.329.651	0,058
VEGF Post	7.077,22±1.209,57	5.601-9.209	10.547,83±3.509,82	2.699-14.993	0,007*
Delta VEGF	-750,33±1.224,35	-2.735-665	-118.727,25±379.578,78	-1.319.854-8.037	0,754
Hb Pre	11,74±1,31	9,1-13,2	11,72±1,35	9,0-13,1	0,963
Hb Post	11,06±0,80	10,0-12,2	9,98±1,09	8,2-11,5	0,021*
Delta Hb	-0,69±1,89	-3,20-2,4	-1,74±1,90	-4,9-0,9	0,224
NLR Pre	6,10±2,99	1,95-9,87	7,18±6,17	1,76-19,52	0,862
NLR Post	2,17±0,97	1,03-3,8	4,23±2,12	1,48-7,71	0,009*
Delta NLR	-3,93±3,16	-8,4-0,36	-2,95±6,10	-16,19-5,45	0,668

Hasil uji perbandingan VEGF Pre, VEGF Post, dan delta VEGF antara kelompok perlakuan dan kontrol disajikan dalam Tabel 2. Uji perbandingan VEGF Pre dan delta VEGF antara kedua kelompok menunjukkan $p > 0,05$, yang menandakan tidak adanya perbedaan signifikan. Sementara itu, uji perbandingan VEGF Post antara kelompok perlakuan dan kontrol menghasilkan nilai p sebesar 0,007, mengindikasikan adanya perbedaan signifikan, di mana VEGF Post pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan.

Perbandingan antara Hb Pre, Hb Post, dan delta Hb untuk kelompok perlakuan dan kontrol juga ditampilkan dalam Tabel 2. Uji pada Hb Pre dan delta Hb menunjukkan $p > 0,05$, yang berarti tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam parameter tersebut. Sebaliknya, uji Hb Post menghasilkan p sebesar 0,021, menunjukkan adanya perbedaan signifikan, dengan Hb Post pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

Selanjutnya, uji perbandingan NLR Pre, NLR Post, dan delta NLR antara kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan bahwa NLR Pre dan delta NLR masing-masing memiliki nilai p sebesar 0,862 dan 0,668, menandakan tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Namun, uji NLR Post menunjukkan p sebesar 0,009, yang mengindikasikan adanya perbedaan signifikan, di mana NLR Post pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Organ paru (primer) yang ganas disebut kanker paru. Kanker paru primer merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus.²⁰ Insidensi dan kematian akibat kanker paru berkaitan erat dengan pola merokok. Sebanyak 90% kanker paru disebabkan karena kebiasaan merokok.

Sekitar 10-20% kanker paru terjadi pada orang yang tidak merokok, dengan kejadian yang jauh lebih tinggi terjadi pada wanita. Hal ini dikarenakan risiko kanker paru pada perokok pasif meningkat sebesar 20-30%.^{3,5} Pada studi ini, ditemukan bahwa laki-laki lebih banyak menderita kanker paru (57,1%), dengan riwayat merokok ditemukan pada 10 subjek (47,6%). Jumlah kasus penyakit kanker paru di Indonesia meningkat dalam kurun 10 tahun terakhir sebanyak 5 kali lipat, dimana sebagian besar penderita mengalami stadium lanjut. Pasien kanker paru yang berobat di RSUP Persahabatan, Indonesia, dalam 1 tahun mencapai lebih dari 1000 kasus.²⁰

Jintan hitam (*Nigella sativa*) memiliki kandungan bahan aktif *thymoquinone*.²⁶ *Thymoquinone* memiliki berbagai manfaat, seperti efek antikanker, antimutagenik, dan antioksidan.²⁷

Berbagai studi menunjukkan efek antikanker *thymoquinone* secara *in vitro* memiliki efek pro apoptosis pada sel kanker kolon.²⁸ Efek pro apoptosis *thymoquinone* juga dibuktikan secara *in vitro* pada sel adenokarsinoma duktus pankreas.²⁹ *Thymoquinone* diketahui dapat menurunkan ekspresi VEGF, serta menghambat pertumbuhan sel kanker prostat pada studi *in vivo* mencit model kanker prostat.³⁰

Hasil uji perbandingan HIF-1 Post antara grup perlakuan dan kontrol menunjukkan nilai p sebesar 0,009, yang mengindikasikan adanya perbedaan yang signifikan pada HIF-1 Post antara grup perlakuan dan kontrol. HIF-1 meningkat pada kondisi hipoksia, yang sering menyertai kanker paru, dimana hal ini menyebabkan transaktivasi ekspresi mikroRNA (miR) dengan mengikat elemen HRE yang terdapat di miR-210. Peran miR-210 adalah menekan fungsi mitokondria dan membantu menstabilisasi HIF-1.²² Target utama transkripsi HIF-1 adalah VEGF.¹⁰ Pemberian jintan hitam pada studi ini mampu menurunkan

kadar HIF-1 secara signifikan pasca intervensi di kelompok perlakuan.

Hasil uji perbandingan VEGF Post antara grup perlakuan dan kontrol menunjukkan nilai p sebesar 0,007, yang mengindikasikan perbedaan yang signifikan pada VEGF Post antara grup perlakuan dan kontrol, dimana VEGF Post pada grup perlakuan ditemukan lebih rendah dibanding VEGF Post di grup kontrol. VEGF berperan dalam pertumbuhan kanker dan metastasis secara langsung pada sel target. Ekspresi VEGF mengatur beberapa fungsi sel, seperti pertumbuhan, migrasi, dan produksi faktor proangiogenesis.¹⁰ Ekspresi VEGF terbukti mengalami peningkatan secara signifikan pada kanker paru.^{23,24} Pemberian jintan hitam pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan kadar VEGF secara signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kadar Hb Post ditemukan lebih rendah secara signifikan dibandingkan kadar Hb Pre pada kontrol dilakukan ($p=0,009$). Hasil perbandingan Hb Post antara pemberian perlakuan dan kontrol menunjukkan nilai p sebesar 0,021, yang mengindikasikan adanya perbedaan yang signifikan pada Hb Post antara grup perlakuan dan kontrol, dimana rerata Hb Post di kelompok kontrol ditemukan lebih rendah dibandingkan Hb Post di kelompok perlakuan. Hb telah dilaporkan sebagai faktor prognostik pasien kanker, dimana anemia berkaitan dengan prognosis yang buruk. Anemia berkaitan dengan waktu kesintasan yang lebih pendek pada pasien kanker paru.²⁵ Analisis univariat sebuah studi menunjukkan faktor risiko terhadap kesintasan secara keseluruhan berupa $NLR > 2,29$ ($p=0,01$) dan $HB < 13$ g/dL ($p=0,01$). Studi tersebut menyimpulkan bahwa status inflamasi pre-operasi dapat memengaruhi prognosis jangka panjang pasien yang mengalami KPKBSK dan menjalani operasi.¹⁷ Hb pada kelompok perlakuan ditemukan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada kelompok kontrol,

yang menunjukkan pengaruh pemberian jintan hitam pada pasien kanker paru.

Pada studi ini, NLR Post ditemukan menurun secara signifikan dibandingkan sebelum intervensi di kelompok perlakuan ($p=0,006$). Hasil uji perbandingan NLR Post antara kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan nilai p sebesar 0,009, yang mengindikasikan perbedaan yang signifikan pada NLR Post antara kelompok perlakuan dan kontrol, dimana NLR Post di kelompok perlakuan ditemukan lebih rendah dibandingkan NLR Post di kelompok kontrol. Di sebuah studi retrospektif, NLR yang tinggi berkaitan secara signifikan dengan kesintasan bebas progresi (progression-free survival) yang lebih pendek (HR=2,17; 95% CI: 1,01-4,55; $p=0,048$) dan kesintasan keseluruhan yang lebih pendek (HR=5,00; 95% CI: 1,61-16,67; $p=0,002$) pada kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK), yang menandakan adanya prognosis buruk dari tingginya NLR pada pasien dengan kanker. Peningkatan pada NLR (HR=2,000; 95% CI: 1,140-3,510; $p=0,015$) juga ditemukan dapat memprediksi pemendekan kesintasan keseluruhan di sebuah studi.¹⁴⁻¹⁶ Pemberian *Nigella sativa* pada studi ini memberikan pengaruh berupa NLR yang lebih rendah secara signifikan di kelompok perlakuan dibandingkan kontrol.

KESIMPULAN

Pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) bermanfaat menurunkan kadar HIF, VEGF dan NLR pada pasien kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van Vuuren, R. J., Visagie, M. H., Theron, A. E. & Joubert, A. M. Antimitotic drugs in the treatment of cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015; 76; 1101-1112.
2. Chaitanya Thandra, K., Barsouk, A., Saginala, K., Sukumar Aluru, J. & Barsouk, A. Epidemiology of lung cancer. *wo* 2021; 25, 45-52.
3. Siddiqui, F., Vaqar, S. & Siddiqui, A. H. Lung Cancer. in *StatPearls* 2022; (StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)).
4. De Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W. & Munden, R. F. The epidemiology of lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res*. 2018; 7; 220-233.

5. Barta, J. A., Powell, C. A. & Wisnivesky, J. P. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health* 2019; 85, 8.
6. Cainap, C., Pop, L. A., Balacescu, O. & Cainap, S. S. Early diagnosis and screening in lung cancer. *Am J Cancer Res* 2020; 10; 1993–2009.
7. Xu, S. & Ying, K. Association between HIF-1 α gene polymorphisms and lung cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2020; 99, e20610.
8. Franovic, A., Holterman, C. E., Payette, J. & Lee, S. Human cancers converge at the HIF-2 α oncogenic axis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106; 21306–21311.
9. Ellis, L. M. & Hicklin, D. J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; ; 579–591.
10. Frezzetti, D. *et al.* VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2017; 21; 959–966.
11. Alevizakos, M., Kaltsas, S. & Syrigos, K. N. The VEGF pathway in lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72; 1169–1181.
12. Goel, H. L. & Mercurio, A. M. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer* 2013; 13, 871–882.
13. Jayson, G. C., Kerbel, R., Ellis, L. M. & Harris, A. L. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *The Lancet* 2016; 388; 518–529.
14. Li, Z., Zhang, W. & Wu, S. Prognostic Value of Pre-Treatment Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio in Patients With Brain Metastasis From Lung Cancer: A systematic Review and Meta-Analysis. *Altern Ther Health Med* 2024; 30; 108–113.
15. Hong, Y. *et al.* Systematic Immunological Level Determined the Prognosis of Leptomeningeal Metastasis in Lung Cancer. *CMAR* 2022; Volume 14; 1153–1164.
16. Huai, Q. *et al.* Peripheral blood inflammatory biomarkers dynamics reflect treatment response and predict prognosis in non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immunotherapy. *Cancer Science* 2023; 114; 4484–4498.
17. Mazzella, A., Maiolino, E., Maisonneuve, P., Loi, M. & Alifano, M. Systemic Inflammation and Lung Cancer: Is It a Real Paradigm? Prognostic Value of Inflammatory Indexes in Patients with Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers* 2023; 15; 1854.
18. Gholamnezhad, Z., Havakhah, S. & Boskabady, M. H. Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone: A review. *Journal of Ethnopharmacology* 2016; 190; 372–386.
19. Rashid, M., Sanjarin, F. & Sabouni, F. Thymoquinone Effects on Cell Viability, Apoptosis and VEGF-A Gene Expression Level in AGS(CRL-1739) Cell Line. *ACAMC* 2019; 19; 820–826.
20. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia* 1–75.
21. Ardiana, M. Jintan Hitam Pencegah Kerusakan Endotel Karena Rokok. Surabaya: Airlangga University Press 2023.
22. Ramakrishnan, S., Anand, V. & Roy, S. Vascular Endothelial Growth Factor Signaling in Hypoxia and Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9; 142–160.
23. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery* 2022; 12; 31–46.
24. Kajdaniuk, D., Marek, B., Borgiel-Marek, H. & Kos-Kudła, B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - part 1: in physiology and pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2011; 62; 444–455.
25. Caro, J. J., Salas, M., Ward, A. & Goss, G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91; 2214–2221.
26. Ali, M.A., Sayeed, M.A., Alam, M.S., Yeasmin, M.S., Khan, A.M., Muhamad, I.I., 2012. Characteristics of oils and nutrient contents of *Nigella sativa* Linn. and *Trigonella foenum-graecum* seeds. Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia 26. <https://doi.org/10.4314/bcse.v26i1.6>
27. Khader, M., Bresgen, N., Eckl, P., 2010. Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants. Journal of ethnopharmacology 127, 319–324.
28. Gali-Muhtasib, H., Diab-Assaf, M., Boltze, C., Al-Hmaira, J., Hartig, R., Roessner, A., Schneider-Stock, R., 2004. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. International journal of oncology 25, 857–866.
29. Chehl, N., Chipitsyna, G., Gong, Q., Yeo, C.J., Arafat, H.A., 2009. Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. HPB (Oxford) 11, 373–381. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00059.x>
30. Yi, T., Cho, S.-G., Yi, Z., Pang, X., Rodriguez, M., Wang, Y., Sethi, G., Aggarwal, B.B., Liu, M., 2008. Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. Molecular cancer therapeutics 7, 1789–1796.