



Nigella Sativa dalam Menurunkan Manifestasi Klinis COVID-19 melalui Efek Imunomodulator

Salwa Naura Kamila

Departemen Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Indonesia

Jl. Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kec. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60115

Email : salwa.naura.kamila-2021@fkm.unair.ac.id

Abstract. COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus which infects the respiratory system and transmitted by droplets. This study aims to see the effect of administering *Nigella sativa* which has an immunomodulatory effect in reducing the clinical manifestations of COVID-19 disease by increasing the immune system. The method used is a literature review of five selected journals through a prism diagram flow from the PubMed, SpringerLink, and ScienceDirect electronic databases. Clinical manifestations of COVID-19 in patients decreased the length of patients' hospital stay which become shorter in the intervention group compared to the control group. *Nigella sativa* has a positive response to increasing immunity. The immunomodulatory effect of NS is proven in increasing macrophage phagocytosis, immunoglobulin titer, lymphocyte ratio, and preventing T cell depletion and encouraging specific T cell proliferation.

Keywords: *Nigella Sativa*, Immunomodulator, COVID-19

Abstrak. COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang menginfeksi sistem pernafasan yang bertransmisi melalui droplet. Penelitian ini bertujuan dalam melihat pengaruh pemberian *Nigella sativa* yang memiliki efek imunomodulator dalam menurunkan manifestasi klinis penyakit COVID-19 melalui peningkatan sistem kekebalan tubuh. Metode yang digunakan adalah literature review lima jurnal terpilih melalui alur diagram prisma dari database elektronik PubMed, SpringerLink, dan ScienceDirect. Manifestasi klinis COVID-19 pada pasien berkurang dan waktu tinggal pasien di RS menjadi lebih pendek pada kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol. *Nigella sativa* memiliki respon positif terhadap peningkatan kekebalan tubuh. Efek imunomodulator NS terbukti pada peningkatan fagositosis makrofag, titer imunoglobulin, rasio limfosit, dan mencegah penghabisan sel T dan mendorong proliferasi sel T spesifik.

Kata Kunci: *Nigella Sativa*, Imunomodulator, COVID-19

1. LATAR BELAKANG

Coronavirus disease (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (WHO, 2024). Wabah penyakit COVID-19 menyebabkan pneumonia yang terinfeksi virus corona baru (novel coronavirus-infected pneumonia). SARS-CoV-2 merupakan virus RNA berstruktur berukiran besar yang terdiri dari empat genera : alfa, beta, delta, dan gamma (Ali, A. S. et al, 2020). Kasus novel coronavirus (nCoV) pertama kali terdeteksi di Wuhan, China pada Desember 2019 yang kemudian menyebar secara cepat ke negara-negara lain di dunia. COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020. Lebih dari 2 juta orang di kawasan eropa telah meninggal akibat COVID-19 (WHO, 2024). Kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada 1 maret 2020. Hingga 26 Agustus 2021 jumlah kasus positif di Indonesia terus bertambah hingga 4.043.736 kasus (Musdalifah, S. et al, 2022). SARS-CoV-2 menyerang dan menginfeksi sistem pernapasan. Kasus pernapasan mulai dari ringan hingga berat seperti pneumonia, Middle-East Respiratory

Received: Maret 15, 2025; Revised: Maret 30, 2025; Accepted: April 28, 2025; Published: April 30, 2025

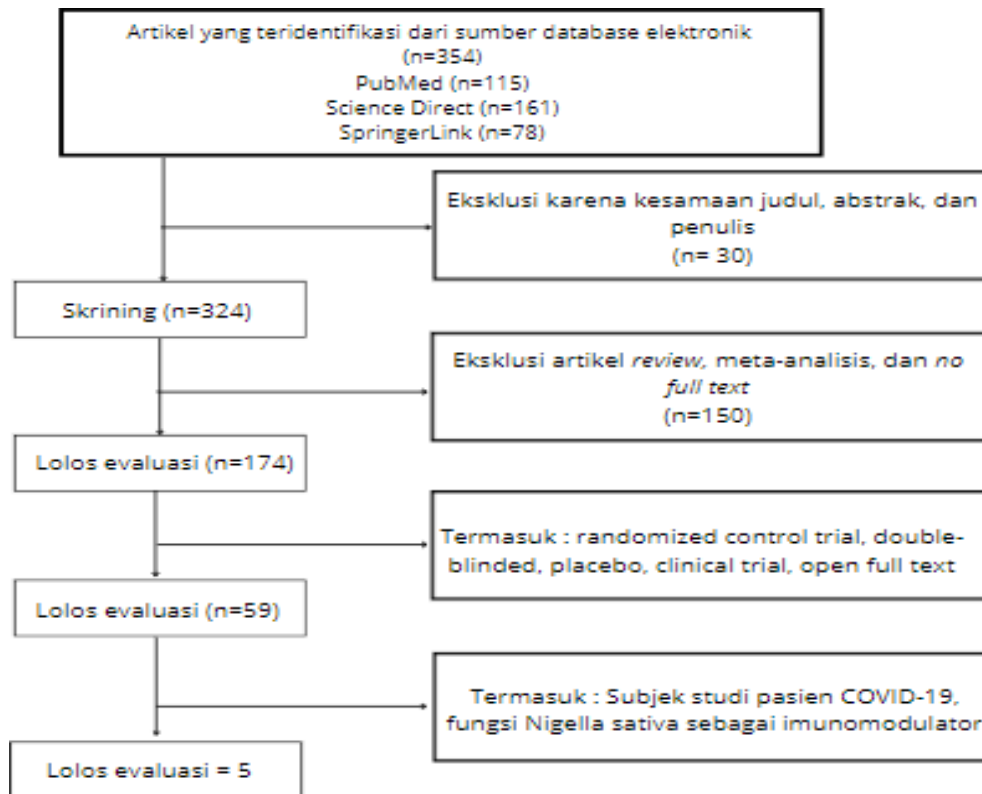
Syndrome (MERS), dan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) (BNN, 2020). Virus ini bertransmisi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin (Tanjung, M. S. & Sitepu, R., 2021). Virus yang terhirup akan berikatan pada sel sekretori bersilia di epitel hidung melalui ACE-2. Lalu, virus akan bereplikasi dan melakukan penyebaran lokal dengan respons imun terbatas. Pada fase ini, virus dalam masa inkubasi selama 10-14 hari, sehingga manifestasi infeksi belum terlihat. Selanjutnya, virus akan melibatkan saluran napas konduksi, saluran pernapasan atas, dan migrasi ke saluran pernapasan bawah. Kemudian, virus akan melakukan invasi dan infeksi sel epitel alveolar paru tipe II melalui ACE-2. Pada fase tersebut, akan terjadi badai sitokin dan replikasi virus dan pelepasan partikel virus dengan apoptosis sel inang yang dihasilkan. Badai sitokin akan menyebabkan kemo-atraksi untuk neutrofil, sel CD4 dan CD8 bersama dengan diferensiasi sel B. Hal ini akan menyebabkan sekuestrasi sel inflamasi di jaringan paru-paru, dengan sitotoksitas yang dimediasi CD8 serta cedera paru-paru. Sedangkan, sel yang bereplikasi tadi akan terus bereplikasi secara berkelanjutan dan menginfeksi sel epitel alveolar sehat yang berdekatan, dengan hilangnya pneumosit tipe II dan tipe I. Pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan alveolar difus dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (Parasher, A., 2020).

2. KAJIAN TEORITIS

Nigella sativa (NS) telah lama digunakan di banyak negara, terutama negara-negara timur tengah dan juga asia sebagai obat herbal. *Nigella sativa* masuk ke dalam famili Ranunculaceae dan dikenal juga sebagai Habbatus barakah (Yuniarti, H. et al, 2020). Senyawa aktif yang terkandung dalam *Nigella sativa* atau black seeds atau jintan hitam adalah molekul monoterpen yang diekstrak dari residu minyak jintan hitam yang mengandung timokuinon atau thymoquinone (TQ) dan timohidrokuinon atau thymohydroquinone (THQ). Senyawa tersebut memiliki efek meningkatkan sistem kekebalan tubuh, anti-bakteri, dan anti-inflamasi. Baik TQ maupun THQ diduga dapat membentuk asam amino kompleks secara irreversible dengan nukleofilik pada protein bakteri sehingga menyebabkan inaktivasi protein tersebut (Nitihapsari, G. Y. et al, 2020). *Nigella sativa* diketahui dapat membantu pengobatan infeksi pada pasien COVID-19 melalui kemampuannya sebagai imunomodulator, analgesik, anti oksidan, anti inflamasi, anti kanker, anti virus, dan profilaksis anti alergi serta berfungsi sebagai inhibitor kuat untuk virus SARS-CoV-2. Pasien COVID-19 diketahui memiliki aktivitas berlebih dari sistem imun yang digambarkan sebagai badai sitokin yang mampu mengakibatkan organ failure. Senyawa aktif *Nigella sativa* memiliki efek imunomodulator melalui peningkatan

respon imun yang berhubungan dengan limfosit T dan Natural Killers cells (Yuniarti, H. et al, 2020).

3. METODE PENELITIAN



Gambar 1. Alur Diagram PRISMA

Penelitian ini menggunakan desain literature review melalui pencarian artikel saintifik dalam 10 tahun terakhir (2011- 2021). Literatur dicari melalui database elektronik seperti Pubmed, SpringerLink, dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel adalah “Nigella sativa, COVID-19, immunomodulatory”. Artikel yang sudah teridentifikasi kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yang menunjukkan peran dan efek Nigella sativa terhadap kesembuhan pasien COVID-19 melalui efek imunomodulatornya. Artikel yang terpilih adalah merupakan penelitian randomized controlled trial pada pasien COVID-19 baik yang melakukan perawatan di rumah sakit maupun isolasi mandiri. Nigella sativa diberikan dalam bentuk bubuk dalam sediaan kapsul. Selanjutnya, dilakukan skrining judul dan abstrak untuk melihat studi yang relevan. Artikel-artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian diunduh dalam bentuk teks lengkap lalu dikaji secara mendalam dan dianalisis secara kritis. Data yang diekstraksi dari studi-studi tersebut meliputi desain studi, metode, konsentrasi atau dosis flavonoid yang terkandung,

durasi penelitian, dan hasil studi yang membahas tentang efek *Nigella sativa* dalam penyembuhan COVID-19 berdasarkan fungsi imunomodulator.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Efficacy of Persian medicine herbal formulations (capsules and decoction) compared to standard care in patients with COVID-19, a multicenter open-labeled, randomized, controlled clinical trial

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
<i>Multicenter open-labelled, randomized, controlled clinical trial</i>	Pasien berasal dari 5 RS dengan total 358 (laki-laki 197 dan perempuan 161) pasien yang positif COVID-19 melalui pemeriksaan RT-PCR, memiliki pneumonia, dan saturasi oksigen < 93%. Kelompok kontrol (n=174) diberi pengobatan sesuai dengan kebijakan Kementerian Iran. Kelompok intervensi (n=184) diberi rebusan polih herbal setiap 8 jam dan mengonsumsi 2 kapsul herbal (kapsul 1 : rhizome of <i>Rheum palmatum</i> L., root of <i>G. glabra</i> L., and fruit peel of <i>Punica granatum</i> L; kapsul 2 : <i>Nigella sativa</i>) setiap 12 jam.	Sediaan 500 mg, kandungan flavonoid 4.52 ± 0.14 mg (GAE)/g	7 hari	• Pasien kelompok intervensi tinggal di RS lebih cepat dari kelompok kontrol (<i>median</i> 3.291 days vs. 6.468 days, <i>respectively</i>) • Penurunan demam secara signifikan pada kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol ($p = .001$; odds ratio, OR = 2.988; 95% CI, 1.534–5.817) • Penurunan signifikan pada kelompok intervensi dibanding kelompok kontrol, yaitu, batuk kering ($p < .001$; OR = 1.159; 95% CI, 1.076–1.248), dispnea ($p < .001$; OR = 1.159; 95% CI, 1.076–1.247), nyeri otot ($p < .001$; OR = 1.277; 95% CI, 1.180–1.381), sakit kepala ($p < .001$; OR = 1.224; 95% CI, 1.127–1.329), kelelahan ($p < .001$; OR = 1.137; 95% CI, 1.064–1.216), anoreksia ($p < .001$; OR = 1.213; 95% CI, 1.123–1.310), panas dingin ($p < .001$; OR = 1.276; 95% CI, 1.156–1.407), pilek ($p = .020$; OR = 1.394; 95% CI, 1.054–1.842), batuk berdahak ($p = .003$; OR = 1.125; 95% CI, 1.040–1.217), and vertigo ($p = .042$; OR = 1.097; 95% CI, 1.003–1.199)	Karimi, M. <i>et al</i> , (2020)

- Penurunan nyeri dada, nyeri tenggorokan, nyeri laring, diare, dan kram tidak signifikan pada kedua kelompok
- 86 pasien kelompok intervensi dan 89 kelompok kontrol mengalami efek samping diare dan mual pada hari ke-2 dan 4

Tabel 2. Efficacy of a Persian herbal medicine compound on coronavirus disease 2019 (COVID-19): A randomized clinical trial

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
<i>Randomized open-labeled clinical trial</i>	80 pasien COVID-19 dibagi ke dalam kelompok intervensi (n=40) dan kontrol (n=40). Kelompok kontrol diberi perawatan standar (formula obat herbal persia + perawatan rutin) dan kelompok intervensi menerima kapsul 1 (ekstrak <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Punica granatum</i> , dan <i>Rheum palmatum</i>) dan 2 (<i>Nigella sativa</i>) setiap 8 jam.	Sediaan 500 mg, kandungan flavonoid 3.65 ± 0.18 mg QE/g	7 hari	• Kelompok pasien tinggal di rumah sakit lebih cepat dari kelompok kontrol (8.05 ± 1.8 vs. 5.1 ± 1.9, $p < 0.001$) • Keparahan demam, batuk, dan persentase kematian tidak signifikan antara kedua kelompok • Persentase pasien tanpa dispnea meningkat dari 5,3% menjadi 100% pada kelompok intervensi, dan 7,3% menjadi 50% pada kelompok kontrol • Risiko tinggi masuk ke dalam kategori dispnea menurun signifikan pada kelompok intervensi dengan faktor 0,34 dan 0,5 pada hari ke-4 dan ke-7 • Rata-rata RR menurun signifikan pada kedua kelompok ($F=53.3$, $p < 0.001$) • Terdapat peningkatan pada saturasi O₂ di	Setayesh, M. <i>et al</i> , (2022)

kedua kelompok
(F=25,1, p<0,001),
sementara perbedaan
antara kedua
kelompok tidak

Tabel 3. The effect of Nigella sativa and Vitamin D3 supplementation on the clinical outcome in COVID-19 patients : A randomized controlled clinical trial

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
Randomized, controlled, open-label	120 pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang dibagi ke dalam 4 kelompok (n=30 tiap kelompok). - Kelompok 1 : dosis oral Nigella sativa 900 mg melalui kapsul gelatin lembut 450 mg 2x/hari selama 2 minggu - Kelompok 2 : 2000 IU vitamin D3 melalui 1000 IU tablet x2 sekali per hari - Kelompok 3 : 900 mg Nigella sativa dan 2000 IU vitamin D3 (dosis sama seperti kelompok sebelumnya) - Kelompok 4 : kelompok kontrol	900 mg	14 hari atau 2 minggu	•Kelompok 1, 2, dan 3 mengalami penurunan batuk, diare, kelelahan, dan faringitis dibanding kelompok kontrol •4 kelompok menunjukkan perbaikan yang tidak signifikan pada sakit kepala, rinorea, anosmia, sesak napas, ageusia, dan muntah, sementara terdapat respons virologi yang signifikan pada hari ke 7 dan 14 pasca pengobatan. •Nigella sativa secara <i>independent</i> menurunkan risiko perburukan batuk (OR = 0,2, 95% CI = 0,07-0,59); risiko kelelahan pasca pengobatan (OR = 0,15, 95% CI = 0,04-0,48); dan anosmia (OR = 0,15, 95% CI = 0,02 - 0,74) •Vitamin D3 tidak memiliki dampak signifikan pada gejala setelah pengobatan •Kombinasi Nigella sativa dan Vitamin D3 menunjukkan penurunan pada keparahan batuk (OR= 0,23, 95% CI = 0,07–0,70) yang sama dengan kelompok intervensi Nigella sativa (OR = 0,2,	Said, S. A. <i>et al</i> (2022)

Tabel 4. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ThymoQuinone Formula (TQF) for Treating Outpatient SARS-CoV-2

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
<i>Double-blinded, placebo-controlled</i>	55 pasien (29 kelompok intervensi; 26 kelompok placebo) <i>non-hospitalized</i> , dewasa (>18 tahun). Kelompok intervensi menerima <i>ThymoQuinone Formula (TQF)</i>	3 g (500 mg/kapsul dan 3 kapsul BID)	-	• SCR (sustained-clinical-response) adalah 6 hari pada kelompok TQF vs. 8 hari pada kelompok plasebo ($p = 0,77$), dan 5 hari pada kelompok TQF vs. 7,5 hari pada kelompok plasebo dalam kelompok berisiko tinggi, HR 1,55 (95% CI: 0,70, 3,43, $p = 0,25$) • Tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam tingkat AE ($p = 0,16$) • TQF menyebabkan penurunan <i>total symptom burden</i> (TSB) yang jauh lebih cepat ($p < 0,001$), dan peningkatan signifikan pada limfosit T memori sentral CD8+ sitotoksik ($p = 0,042$) dan CD4+ pembantu ($p = 0,042$) • TQF menunjukkan efek penghambatan <i>in vitro</i> terhadap masuknya lima varian SARS-CoV-2 • TQF ditoleransi dengan baik • Sementara median time-to-SCR tidak mencapai signifikansi statistik; waktu tersebut lebih pendek pada kelompok TQF dan sinyal praklinis/klinis aktivitas TQF di beberapa titik akhir	Bencheqroun, H. <i>et al</i> , (2022)

Tabel 5. Nigella sativa for the treatment of COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
<i>A prospective, two-arm, parallel-</i>	173 pasien dibagi dalam kelompok intervensi (n=91) dan kontrol	Sediaan 500 mg (TQ 0,7%)	14 hari	• Pasien yang sembuh pada kelompok NSO lebih tinggi dari kelompok kontrol	Koshak, A. E. <i>et al</i> , (2021)

group, randomized, controlled, open-label, phase II clinical trial	(n=92) Kelompok intervensi menerima NSO (0.7 % thymoquinone) oral 500 mg 2x/hari postprandial selama 10 hari.	(P<0,01)
		• Jumlah hari yang dibutuhkan untuk sembuh jauh lebih sedikit pada kelompok NSO dibanding kelompok kontrol (10.7 ± 3.3 hari vs 12.4 ± 2.9 hari, respectively; $P < 0,01$) • Pasien dengan NSO memiliki durasi lebih pendek pada panas dingin ($P=0,02$), anosmia ($P<0,01$), pilek ($P=0,02$), kehilangan nafsu makan ($P=0,01$)

Nigella sativa adalah tanaman yang membentuk kapsul buah yang terdiri atas banyak biji trigonal berwarna putih. Ketika kapsul tersebut matang, maka ia akan terbuka dengan sendirinya dan biji yang terdapat didalamnya akan terkena angin sehingga berubah warna menjadi hitam. Biji tersebutlah yang merupakan sumber senyawa aktif yang memiliki banyak manfaat. Biji tersebut yang kemudian disebut dengan black seed atau jintan hitam (Salem, M. L., 2005). Biji NS mengandung protein (26%), lemak (28%), karbohidrat (25%), serat kasar (8,4%), dan abu (4,8%) serta kadar karoten dan mineral yang tinggi (tembaga, seng, fosfor, dan besi) (Figlon, K. C., 2023).

Imunomodulasi didefinisikan sebagai modifikasi respons imun dengan mengatur interaksi antar komponen yang berbeda, seperti interaksi antara neutrofil dan makrofag serta sel T dan B. Fungsi kekebalan tubuh dengan menstimulasi atau menekan sistem kekebalan disebut dengan imunomodulator (Martinez, A. B. et al, 2014). Studi yang dilakukan oleh Gunawati, T. D. et al (2020) menyebutkan bahwa NS memiliki aktivitas imunomodulator dengan persentase 70% sebagai imunostimulan dan 30% sebagai imunosupresan melalui uji in vivo. Imunostimulan merupakan aktivitas yang mampu meningkatkan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit melalui peningkatan aktivitas komponen sistem imun. Sedangkan, imunosupresan adalah aktivitas penekanan respon imun yang bersifat sitotoksik.

Serbuk biji NS dapat meningkatkan rasio limfosit T-helper terhadap T-supresor sebesar 72% dan meningkatkan jumlah dan fungsi T-killer (El Kadi, et al dalam Sulistiawati, F. & Radhi, M., 2014). Sedangkan, hasil ekstraksi berupa minyak NS meningkatkan rasio sel T CD4 terhadap CD8 sebesar 55% dan meningkatkan aktivitas sel NK (Swamy & Tan dalam Sulistiawati, F. & Radhi, M., 2014). Selain itu, penelitian in vitro yang dilakukan

oleh Haq, A. et al (dalam Sulistiawati, F. & Radhi, M., 2014) menyebutkan bahwa ekstrak biji NS mampu meningkatkan produksi sitokin IL-3 dan TNF- α pada limfosit manusia. Peningkatan IL-1 β juga ditemukan karena NS memiliki efek terhadap makrofag.

Studi yang dilakukan oleh Bencheqroun, H. et al (2022) menyebutkan bahwa pemberian TQ pada pasien dengan COVID-19 menunjukkan peningkatan yang signifikan pada limfosit T CD8⁺ sitotoksik ($p=0,042$) dan limfosit T CD4⁺ pembantu ($p=0,042$) dengan fenotip memori asli/pusat (CD45RA⁺CCR7⁺), sejak awal pemberian hingga hari ke-14 dibandingkan dengan kelompok plasebo. Penemuan tersebut membuktikan bahwa pemberian TQ mendukung pemulihan sistem kekebalan terhadap SARS-CoV-2 yang membantu mencegah perkembangan virus menjadi lebih parah. Selain itu, pemberian TQ juga diyakini dapat mencegah habisnya sel T secara keseluruhan dan mendorong proliferasi sel T spesifik SARS-CoV-2.

Percobaan *in vitro* yang dilakukan oleh Bencheqroun, H. et al (2022) juga mengkonfirmasi bahwa TQ memiliki efek penghambatan anti SARS-CoV-2 terhadap lima varian virus SARS-CoV-2, yang kemungkinan dihambat melalui antagonisme masuknya virus di tingkat reseptor ACE-2. TQ memiliki afinitas terhadap enzim dan protein SARS-CoV-2 yang berpotensi menghambat replikasi virus dan pengikatan virus pada reseptor inang (Koshak & Koshak dalam Karimi, M. et al, 2021).

TQ memiliki afinitas pengikatan dengan 6LU7, ACE2, dan situs aktif heat shock protein A5. Selain itu, hederagenin, sebuah saponin dalam NS, yang dipadukan dengan situs aktif 6LU7, 6Y2E, ACE2, dan GRP78 menunjukkan skor pengikatan yang lebih rendah dibandingkan saquinavir pada 6LU7 dan 6Y2E. TQ menunjukkan energi docking yang moderat dengan SARS-CoV-2 6LU7, endoribonucleoase, ADP-ribose-1''-phosphatase, RNA-dependent RNA polimerase, domain pengikat protein lonjakan SARS-CoV-2, dan ACE2 manusia. Nigellidin (alkaloid dalam *N sativa*) menunjukkan afinitas pengikatan yang tinggi terhadap enzim SARS-CoV-2 dan protein seperti N-terminus-protenase, 6LU7, protein nonstruktural 2, spike- glikoprotein, dan nukleokapsid. Nigellidine memiliki energi pengikatan yang tinggi dengan reseptor manusia, molekul sinyal inflamasi, dan protein lain seperti IL1R manusia (1itb), TNFR1 (1ncf), dan TNFR2 (3alq) (Koshak & Koshak, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Aldi & Suhatri (dalam Brinzky, F. Y. et al, 2020) menunjukkan bahwa pemberian NS dapat meningkatkan jumlah limfosit dan monosit yang disebabkan oleh limfa terjadi diferensiasi dan proliferasi limfosit. Ekstrak biji NS terbukti meningkatkan kekebalan tubuh dengan peningkatan fagositosis makrofag dan titer imunoglobulin (IgG).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Nigella sativa dengan senyawa aktif yang dikandungnya memiliki respon positif terhadap peningkatan kekebalan tubuh. Efek imunomodulator NS terbukti pada peningkatan fagositosis makrofag, titer imunoglobulin, rasio limfosit, dan mencegah penghabisan sel T dan mendorong proliferasi sel T spesifik.

DAFTAR REFERENSI

- Ali, S. A., Baloch, M., Ahmed, N., Ali, A. A., & Iqbal, A. (2020). The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat. *Journal of Infection and Public Health*, 13(4), 644–646. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.02.020>
- Bascones-Martínez, A., Mattila, R., Gomez-Font, R., & Meurman, J. H. (2014). Immunomodulatory drugs: Oral and systemic adverse effects. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 19(1), e24–e31. <https://doi.org/10.4317/medoral.19087>
- Bencheqroun, H., Ahmed, Y., Kocak, M., Villa, E., Barrera, C., Mohiuddin, M., ... & Kaseb, A. O. (2022). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of ThymoQuinone formula (TQF) for treating outpatient SARS-CoV-2. *Pathogens*, 11(5), 551. <https://doi.org/10.3390/pathogens11050551>
- BNN. (2020). *Mengenal virus Corona (COVID-19) dan cara menghindarinya*. <https://hulusungaiutarakab.bnn.go.id/mengenal-virus-corona-covid-19-dan-cara-menghindarinya/>
- Brinzky, F. Y., Soesatyo, M. H., & Sulistyawati, D. (2020, November). Peran jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap respon imun. In *Conference on Innovation in Health, Accounting and Management Sciences (CIHAMS)* (Vol. 1, pp. 142–152).
- Ciesielska-Figlon, K., Wojciechowicz, K., Wardowska, A., & Lisowska, K. A. (2023). The immunomodulatory effect of *Nigella sativa*. *Antioxidants*, 12(7), 1340. <https://doi.org/10.3390/antiox12071340>
- Gunawati, T. D., Mahmudah, F., & Sastyarina, Y. (2020, December). Studi literatur: Aktivitas imunomodulator tanaman jintan hitam (*Nigella sativa* L.). In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 12, pp. 211–217).
- Karimi, M., Zarei, A., Soleymani, S., Jamalimoghadamsiahkali, S., Asadi, A., Shati, M., ... & Zargar, A. (2021). Efficacy of Persian medicine herbal formulations (capsules and decoction) compared to standard care in patients with COVID-19: A multicenter open-labeled, randomized, controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 35(11), 6295–6309. <https://doi.org/10.1002/ptr.7231>
- Koshak, A. E., & Koshak, E. A. (2020). *Nigella sativa* L as a potential phytotherapy for coronavirus disease 2019: A mini review of in silico studies. *Current Therapeutic Research*, 93, 100602. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100602>

- Koshak, A. E., Koshak, E. A., Mobeireek, A. F., Badawi, M. A., Wali, S. O., Malibary, H. M., ... & Madani, T. A. (2021). *Nigella sativa* for the treatment of COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 61, 102769. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102769>
- Musdalifah, S., & Wardiati, F. F. (2022). Faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kepatuhan penggunaan masker sebagai upaya pencegahan COVID-19 pada warga di Gampong Keuramat Kecamatan Kuta Alam Kota Banda Aceh tahun 2022. *Journal of Health and Medical Science*, 233–244.
- Nitihapsari, G. Y., S, O. P., & Ferine, M. (2020). Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* extract through the improvement of IL-1 β level in Balb/c mice infected by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*.
- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), 312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
- Said, S. A., Abdulbaset, A., El-Kholy, A. A., Besckales, O., & Sabri, N. A. (2022). The effect of *Nigella sativa* and vitamin D3 supplementation on the clinical outcome in COVID-19 patients: A randomized controlled clinical trial. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1011522. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1011522>
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13–14), 1749–1770. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.06.008>
- Setayesh, M., Karimi, M., Zargar, A., Abousaidi, H., Shahesmaeili, A., Amiri, F., & Hasheminasab, F. S. (2022). Efficacy of a Persian herbal medicine compound on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A randomized controlled trial. *Integrative Medicine Research*, 11(3), 100869. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2022.100869>
- Sulistiawati, F., & Radji, M. (2014). Potensi pemanfaatan *Nigella sativa* L. sebagai imunomodulator dan antiinflamasi. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(2), 1.
- Tanjung, M. S., & Sitepu, R. (2021). Epidemiologi deskriptif Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) di Indonesia pada tahun 2020. *Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 20(2), 179–191.
- World Health Organization. (2024). *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
- World Health Organization. (2024). *Coronavirus disease (COVID-19)*. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
- Yuniarti, H., Fasitasari, M., & Wibowo, J. W. (2020). Potensi *Nigella sativa* dalam pengobatan COVID-19. *IJCNP (Indonesian Journal of Clinical Nutrition Physician)*, 3(1), 89–102.