

# Fitoterapijski potencijal crnog kima (*Nigella sativa* L.)

---

**Biruš, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:236675>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-06**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Matea Biruš**

**Fitoterapijski potencijal crnog kima (*Nigella  
sativa* L.)**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakognozija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Bival Štefan.

*Zahvaljujem se mentorici doc.dr.sc. Maji Bival Štefan na savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima, sestri Darii te prijateljima i zahvaljujem im na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali tijekom cijelog dosadašnjeg školovanja.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Botanički podaci o biljnoj vrsti <i>Nigella sativa</i> L. ....	1
1.2. Bioaktivne sastavnice sjemenki <i>N. sativa</i> L. ....	3
1.3. Tradicionalna primjena vrste <i>N. sativa</i> .....	5
1.4. Suvremena primjena vrste <i>N. sativa</i> .....	6
2.OBRAZLOŽENJE TEME .....	7
3.MATERIJALI I METODE .....	8
4.REZULTATI I RASPRAVA .....	9
4.1. Neklinička ispitivanja .....	9
4.1.1. Antikancerogeno djelovanje.....	9
4.1.2. Antibakterijsko djelovanje .....	11
4.1.3. Antifungalno djelovanje.....	11
4.1.4. Antiparazitsko djelovanje.....	12
4.1.5. Antioksidativno djelovanje .....	12
4.1.6. Antidijabetsko djelovanje.....	13
4.1.7. Kardiovaskularno djelovanje.....	14
4.1.8. Gastroprotektivno djelovanje .....	15
4.1.9. Hepatoprotektivno djelovanje .....	15
4.1.10. Nefroprotektivno djelovanje .....	16
4.1.11. Protektivno djelovanje na pluća .....	16
4.1.12. Neuroprotektivno djelovanje.....	17
4.2. Klinička ispitivanja .....	18
4.2.1. Antialergijski učinak .....	18
4.2.2. Astma .....	19
4.2.3. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) .....	21
4.2.4. Osteoartritis .....	22
4.2.5. Akne vulgaris .....	23
4.2.6. Pretilost.....	24
4.2.7. Bubrežni kamenci.....	25
4.2.8. Bezalkoholna masna bolest jetre .....	26
4.2.9. Dermatitis uzrokovan akutnim zračenjem.....	27
4.2.10. Dispepsija .....	28

4.2.11. Hashimoto sindrom .....	28
4.2.12. Antiglikemijski i antilipidni učinak.....	29
4.3. Sigurnost primjene crnog kima .....	30
4.3.1. Toksikološka ispitivanja.....	30
4.3.2. Nuspojave.....	31
4.3.3. Primjena u djece, adolescenata, trudnica i dojilja .....	31
4.4. Preparati sa crnim kimom u Republici Hrvatskoj.....	32
5. ZAKLJUČAK .....	36
6. LITERATURA.....	37
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	45
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD .....	

## 1. UVOD

### 1.1. Botanički podaci o biljnoj vrsti *Nigella sativa* L.

Biljna vrsta *Nigella sativa* L., uobičajeno poznata kao crni kim, je biljka iz porodice Ranunculaceae. To je jednogodišnja zeljasta biljka koja može narasti 20 do 90 cm sa sitno podijeljenim listovima. Stabljika je zelenosive boje, a listovi su izmjenični i neparnoperasti. Cvjetovi su hermafroditni, sadrže tučak i prašnike, a obično su obojeni u bijelu, žutu, ružičastu, blijedoplavu ili blijedoljubičastu boju, s dugačkim lapovima i medonosnim laticama (slika 1). Prisutan je velik broj prašnika, a tučak se sastoji od pet sraslih oplodnih listića. Plod je velika napuhana kapsula sastavljena od 3 do 7 sjedinjenih folikula, a svaki od njih sadrži brojne sjemenke. Crni kim je porijeklom iz južne Europe, Sjeverne Afrike i jugozapadne Azije no uzgaja se u mnogim zemljama svijeta kao što su bliskoistočna mediteranska regija, južna Europa, Indija, Pakistan, Sirija, Turska te Saudijska Arabija (Sultana i sur., 2015). Latinsko ime roda *Nigella* potječe od latinske riječi niger (crn) zbog boje sjemenki. Ime vrste *sativa* je također latinskog porijekla i znači kultivirana jer je kultivirana tisućama godina prije nego ju je švedski botaničar Carl Linnaeus imenovao 1753. godine ([www.plantea.com.hr](http://www.plantea.com.hr), Horvat 2017).



Slika 1. Crni kim ([www.plantea.com](http://www.plantea.com))

Sjemenke crnog kima, makroskopski, su male, izvana crne, iznutra bijele boje, aromatičnog mirisa i gorkog okusa (slika 2). Poprečni presjek sjemenki, mikroskopski, pokazuje jednoslojnu epidermu koja se sastoji od eliptičnih, debelih zidova koji su pokriveni kutikulom te ispunjeni sadržajem tamnosmeđe boje. Epiderma se sastoji od dva do četiri sloja tangencijalno izduženih parenhimskih stanica te debelih zidova koji su crveno smeđih pigmenata. Unutar pigmenata nalazi se sloj debelih, pravokutno izduženih, stupastih stanica. Endosperm se sastoji od tankih pravokutnih ili poligonalnih stanica ispunjenih uljnim kuglicama (Khare, 2004).



Slika 2. Sjemenke crnog kima (www.wikipedia.org)

## 1.2. Bioaktivne sastavnice sjemenki *N. sativa* L.

Najvažniji aktivni sastojci sjemenki biljne vrste *N. sativa* L. su timokinon (30 – 48%), timohidrokinon, ditimokinon, p – cimen (7 – 15%), karvakrol (6 – 12%), 4 – terpineol (2 – 7%), tanetol (1 – 4%), seskviterpen longifolen (1 – 8%),  $\alpha$  – pinen, timol. Sjeme sadrži dvije različite vrste alkaloida, alkalide koji sadrže pirazolski te alkaloide koji sadrže izokinolinski prsten. U alkaloide s izokinolinskim prstenom ubrajamo nigelicimin i nigelicimin N – oksid, a u pirazol alkaloidu ubrajamo nigelidin te nigelicin. Također, sjeme *N. sativa* u tragovima sadrži i pentaciklički triterpenski saponin  $\alpha$  – hederin.

Sjemenke crnog kima sadrže različite skupine spojeva među kojima su dominantni:

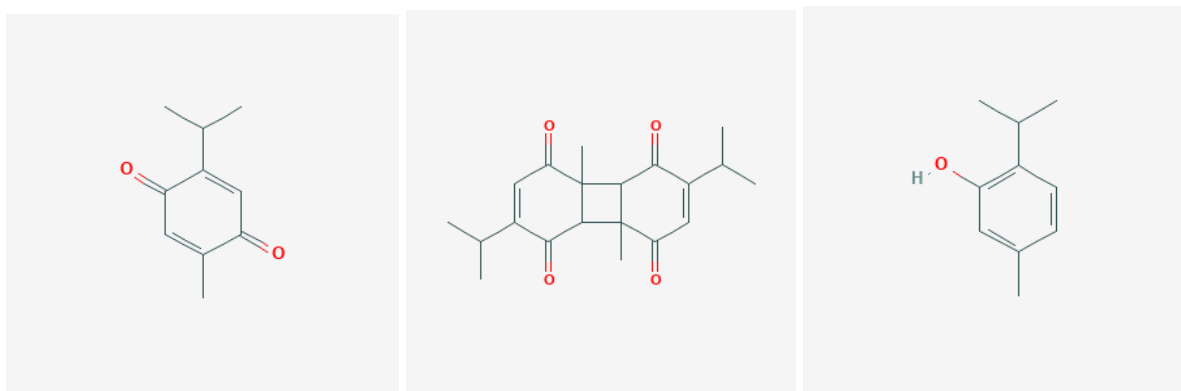
- proteini koji u sastavu sudjeluju s oko 26.7%,
- masti koji u sastavu sudjeluju s oko 28.5%,
- ugljikohidrati koji u sastavu sudjeluju s oko 24.9%,
- sirova vlakna koji u sastavu sudjeluju s oko 8.4%,
- ukupni pepeo koji u sastavu sudjeluje s oko 4.8%,
- vitamini i minerali poput bakra, cinka, fosfora i željeza.

Masno ulje sjemenki vrste *N. sativa* bogato je nezasićenim masnim kiselinama, uglavnom linolnom (50 – 60%) i oleinskom (20%) dok je zasićenih masnih kiselina, palmitinske te stearinske, 30% ili manje (Sultana i sur., 2015). Fitosteroli su važne molekule koje imaju snažna biološka svojstva.  $\beta$  – sitosterol, stigmasterol i kampesterol glavni su steroli sjemenca ulja *N. sativa*. Ostali steroli uključuju kolesterol,  $\Delta 5$ -avenasterol,  $\Delta 7$ - stigmasterol i  $\Delta 7$ -avenasterol (Gharby i sur., 2015). Također ulje sadrži i tokoferole, koji uz  $\beta$  – sitosterol inhibiraju oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina, čime doprinose stabilnosti ulja te tako imaju i potencijalno antikancerogena svojstva (Kemal – Aldin i Anderson, 1997).

Timokinon, ditimokinon i timol su glavni aktivni sastojci izolirani iz ulja sjemenki *N. sativa* (slika 3). Timokinon, najvažniji sastojak biljne vrste *N. sativa*, monoterpenska je molekula poznata i pod kemijskim nazivom 2 – izopropil – 5 – metil – 1,4 – benzokinon. Brojna istraživanja su pokazala da timokinon ometa enzime metabolizma lijekova te, može dovesti do promjene razine određenih lijekova u krvi kada se uzimaju zajedno. Timokinon je moćan inhibitor citokroma (CYP)1A2 i



CYP3A4 dok inducira aktivnosti glutacion peroksidaze, glutacion-S-transferaza i glutacion reduktaza u kunića. Također, timokinon inhibira različite CYP izoenzime u mikrosomima ljudske jetre kao što je CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 i CYP2D6. Nadalje, timokinon je pokazao sinergistički učinak s glibenklamidom na razine glukoze u krvi smanjenjem ekspresije enzima CYP2C11 i CYP3A2. Timokinon ima brojna biološka svojstva uključujući antioksidativna, antibakterijska, protuupalna, antidijabetička, antikancerogena, hepatoprotektivna, nefroprotektivna te analgetska svojstva (Anlar i Bacanlı, 2020). Nedostatak timokinona je njegova toksičnost u visokim dozama i slaba topljivost u vodi koje ograničavaju njegovu uporabu kao terapijskog sredstva. Kako bi se ublažio ovaj problem, sintetizirane su razne vrste nanonosača za timokinon. NIPAAm (N – izopropilakrilamid) je termoosjetljivi nanopolimer koji se koristi kao uspješan sustav dostave lijekova protiv raznih bolesti, a PAG (polialkilni glikol) cilja jetru interakcijom s asialoglikoprotein receptorom (ASGP – R) prisutnim na površini hepatocita i isporučuje lijek izravno u jetru. Nigelon (ditimokinon) je karbonilni dimer timokinona prisutan u vrsti *N. sativa* koji inhibira oslobađanje histamina čime povoljno djeluje kod pacijenata s alerijom i astmom (Khan i Afzal, 2016). Timol, 2 – izopropil – 5 – metilfenol, je monoterpenska molekula koja ima mnoge učinke među kojima se izdvajaju antifungalna te antibakterijska svojstva (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).



Slika 3. Kemijske strukture timokinona, ditimokinona i timola (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

U korijenu i u izdanku prevladavajući fenolni spoj je vanilinska kiselina. Korijenje i izdanci vrste *N. sativa* su pokazali antimutagene učinke (Bourgou i sur., 2008).

### 1.3. Tradicionalna primjena vrste *N. sativa*

Dokazi o uporabi sjemenki crnog kima nađeni su na nekoliko arheoloških nalazišta u Egiptu. Sjemenke crnog kima su pronađene u grobnici egipatskog faraona Tutankamona (1332. – 1324. godine p.n.e.) jer se vjerovalo da su korisne u zagrobnom životu. Također postoje dokazi o uzgoju, kulinarskoj te medicinskoj uporabi crnog kima u Mezopotamije od trećeg tisućljeća p.n.e. do prvog tisućljeća p.n.e. Na antičkom arheološkom nalazištu Boyali Hoyuk iz 1650. p.n.e., na prostorima današnje Turske, pronađena je ampula koja sadržava sjemenke crnog kima sa pčelinjim propolisom te pčelinjim voskom. Uporaba sjemenki crnog kima opisana je i u knjizi o Izaiji 28: 25 – 27 hebrejske Biblije koja datira iz osmog stoljeća prije nove ere. U svojoj knjizi De Materia Medica, grčki farmakolog i botaničar Dioskorid opisao je crno sjeme biljke koju naziva melanthion, za koju se vjeruje da je bila *N. sativa*, za upotrebu kao hranu ili kao lijek za otežano disanje kada se pije sa sodom bikarbonom, glavobolje kada se nanosi na čelo, zubobolje, nesavršenosti kože, gubu te mrenu. Dioskorid također opisuje uporabu melanthiona za uklanjanje kurjih očiju, izbacivanje okruglih crva, poticanje menstruacije te mokrenje. Fragmenti uzgajanih biljnih ostataka vrste *N. sativa* identificirani su na arheološkim nalazištima u istočnoj pustinji Egipta, Mons Claudianus i Mons Porphyrites, naseljima rimskog kamenoloma naseljenim tijekom kasnog prvog i drugog stoljeća. U istom razdoblju Rimljani su sa sobom donijeli sjemenke crnog kima u zapadnu Europu. Iskopavanjem rimskog naselja Oedenburg iz drugog stoljeća u današnjoj Njemačkoj pronađeno je mineralizirano sjeme crnog kima koje ukazuje da je sjeme bilo dovoljno važno da se uvozi iz Sredozemlja. Također se koristi i u tradicionalnoj arapskoj i islamskoj medicini za liječenje probavnih te respiratornih poremećaja, iranskoj tradicionalnoj medicini za liječenje epilepsije, te sudanskoj medicini. Ljekovita primjena crnog kima opisana je i u hadiskoj literaturi koja se pripisuje islamskom poslaniku Muhammedu a sastavljena je tijekom osmog i devetog stoljeća. Tvrdnja da je sjeme crnog kima lijek za svaku bolest osim za smrt pripisana je proroku Muhammedu. Sjemenke *N. sativa* se koriste u tradicionalnim Ayurvedskim, Siddha te Unani medicinskim sustavima u Indiji. Zbog široke primjene u azijskoj tradicionalnoj medicini objavljene su specifikacije i metode testiranja *N. sativa* u Ayurvedskoj, Siddha i Unani farmakopeji (Brinckmann i Engels, 2017).

#### **1.4. Suvremena primjena vrste *N. sativa***

U zemljama u kojima se prakticira Ayurvedska medicina suho se sjeme crnog kima u prahu koristi kao komponenta pripravaka za liječenje nadutosti, tumora abdomena, dijareje te infekcije helmintima. U Unani medicini suhe sjemenke vrste *N. sativa* se koriste kao komponenta ljekovitih formulacija u liječenju astme, kolika, nadutosti, slabosti želuca, migrene, križobolje, hemiplegije, Bellove paralize, žutice i vitiliga. U Siddha medicini, medicinskom sustavu podrijetlom sa jugoistoka Indije, osušeno se sjeme crnog kima koristi u liječenju probavnih smetnji, žutice, ekcema vlasišta te čireva kože. Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država klasificira crni kim kao općenito prepoznat kao siguran (GRAS – Generally recognized as safe) u upotrebi kao začin ili aroma. *N. sativa* je također dopuštena kao komponenta dodataka prehrani koji zahtijevaju odobrenje od Agencije za hranu i lijekove SAD – a. U Kanadi su sjemenke i ulje sjemenki *N. sativa* regulirani kao ljekoviti sastojci licenciranih prirodnih zdravstvenih proizvoda (NHP – Natural health product) koji zahtijevaju odobrenje za stavljanje u promet. Za uporabu u kozmetičkim proizvodima, Uprava Europske komisije za zdravstvo i potrošače, navodi da se ekstrakt sjemenki *N. sativa* koristi za parfimiranje i njegu kože, a ulje sjemenki *N. sativa* kao emolijens te također za parfimiranje i njegu kože (Brinckmann i Engels, 2017).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Crni kim (*N. sativa* L.) se od davnina koristi u tradicionalnoj medicini, a u novije vrijeme privlači sve veću pozornost znanstvenika čemu svjedoči velik broj pretkliničkih te kliničkih istraživanja. Pretklinička istraživanja su usmjerena na antikarcinogena, antimikrobna, antioksidativna te mnogobrojna protektivna djelovanja na organe našeg sustava. Klinička istraživanja ukazuju na sve veći potencijal crnog kima kod brojnih zdravstvenih tegoba poput tegoba dišnog sustava, atopijskog dermatitisa, pretilosti, anksioznosti, osteoartritisa, akni vulgaris, jetrenih i želučanih tegoba te mnogih drugih. Cilj ovog diplomskog rada je proučiti i sistematizirati dosad objavljene pretkliničke i kliničke studije u svrhu procjene fitoterapijskog potencijala sjemenki *N. sativa* L.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Ovaj diplomski rad teorijskog je karaktera te je korištena znanstvena i stručna literatura vezana uz uporabu biljne vrste *Nigella sativa* L. U svrhu prikupljanja podataka pretražene su bibliografske baze podataka kao što su *Web of Science Core Collection*, *Scopus*, *ScienceDirect*, *PubMed*. Dobiveni podaci koji obuhvaćaju fitokemijske podatke te relevantna pretklinička i klinička istraživanja su proučeni i sistematično prikazani.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Neklinička ispitivanja

#### 4.1.1. Antikancerogeno djelovanje

Karcinom je abnormalni rast stanica uzrokovan genetskim promjenama. Svako sredstvo s antikancerogenim djelovanjem ili štiti genetski materijal od izmijene ili uništava genetički modificiranu kancerogenu stanicu. Glavni sastojak vrste *N. sativa*, timokinon, djeluje preko nekoliko molekularnih puteva kako bi uništio kancerogene stanice. Timokinon inducira apoptozu, narušava potencijal mitohondrijske membrane te pokreće aktivaciju kaspaza 8, 9, i 3 u HL – 60 stanicama (Khan i sur., 2011).

Ispitivani su antikancerogeni učinci timokinona na stanice raka dojke i njegov potencijalni učinak na aktivacijski put PPAR- $\gamma$  (peroksisom proliferator – aktivirani receptor  $\gamma$ ) te je utvrđeno da je timokinon imao snažan antiproliferativni učinak u stanicama raka dojke te kada se timokinon kombinirao s doksorubicinom i 5 – fluorouracilom utvrđena je povećana citotoksičnost. Utvrđeno je da timokinon aktivira kaspaze 8, 9 i 7 na način koji ovisi o dozi. Migracija i invazivna svojstva MDA-MB-231 stanica također su smanjena u prisutnosti timokinona. Utvrđeno je da timokinon povećava aktivnost PPAR –  $\gamma$  i smanjuje ekspresiju gena za Bcl-2 (B – stanični limfom – 2), Bcl-xL (B – stanični limfom –xL) i survivin (protein koji inhibira apoptozu) u stanicama raka dojke. Što je još važnije, povećanje aktivnosti PPAR- $\gamma$  spriječeno je u prisutnosti PPAR –  $\gamma$  specifičnog inhibitora i PPAR –  $\gamma$  dominantno negativnog plazmida, što sugerira da timokinon može djelovati kao ligand PPAR –  $\gamma$ . Korištenjem molekularne docking analize primijećeno je da je timokinon doista stvarao interakcije sa 7 polarnih ostataka i 6 nepolarnih ostataka unutar džepa koji veže ligand PPAR –  $\gamma$  što je važno za njegovu aktivnost. Stoga je zaključeno da timokinon može imati potencijalne djelovanje na prevenciju i liječenje raka dojke, a antitumorski učinak timokinona također se može objasniti modulacijom PPAR –  $\gamma$  aktivacijskog puta (Woo i sur., 2011).

Timokinon djeluje proapoptotično na stanične linije HCT116 (humane stanične linije raka debelog crijeva) raka debelog crijeva. Također, ulje vrste *N. sativa* ima sposobnost inhibiranja karcinogeneze debelog crijeva štakora u fazi inicijacije, bez evidentnih štetnih nuspojava te može služiti kao kemoterapijsko sredstvo na stanicama raka SW – 626 debelog crijeva što je slično djelovanju 5 – fluorouracila (Khan i sur., 2011).

Citotoksična aktivnost crnog kima testirana je na staničnoj liniji humanog hepatocelularnog karcinoma HepG2, a 88% inhibitorni učinak na rast stanične linije HepG2 (humane stanične linije raka jetre) potvrđen je nakon 24 – satne inkubacije s različitim koncentracijama (0 – 50 mg/mL) ekstrakta crnog kima. Također, oralna primjena timokinona, glavnog sastojka *crnog kima*, je djelotvorna u povećanju aktivnosti kinon reduktaze i glutation transferaze što timokinon čini potencijalnim profilaktičkim sredstvom protiv kemijske karcinogeneze i toksičnosti kod raka jetre (Khan i sur., 2011).

Potvrđena je antitumorska aktivnost  $\alpha$  – hederina iz crnog kima protiv Lewis karcinoma pluća u miševa. Pokazano je da med i crni kim kao dodatak prehrani imaju zaštitni učinak protiv oksidativnog stresa uzrokovanog metilnitrozoureom, upalnog odgovora i karcinogeneze u plućima, koži i debelom crijevu. Također, dokumentirano je da timokinon te  $\alpha$  – hederin, dva glavna sastojka crnog kima, ne pojačavaju ni citotoksičnost ni apoptozu u stanicama A549 (adenokarcinom pluća) i HEp – 2 (karcinom grkljana) (Khan i sur., 2011).

Intraperitonealna primjena crnog kima, 30 dana nakon primjene 20 – metilkolantrena, ograničila je sarkome mekih tkiva na 33.3% (Khan i sur., 2011).

Dokazan je kemoprotektivni učinak crnog kima na oksidativni stres, hiperproliferativni odgovor te karcinogenezom uzrokovanu željezo nitrilotriacetat. Tretiranje štakora oralno crnim kimom je rezultiralo značajnim smanjenjem stvaranja vodikovog peroksida i učestalosti tumora (Khan i sur., 2011).

Timokinon, glavni sastojak crnog kima, inhibira sintezu DNA, proliferaciju i vijabilnost kancerogenih, ali ne i nekancerogenih epitelnih stanica prostate smanjenjem broja androgenih receptora te transkripcijskog faktora E2F – 1. Otkriveno je da timokinon blokira angiogenezu *in vitro* i *in vivo*, sprječava angiogenezu tumora u modelu ksenograftskog transplantata ljudskog karcinoma prostate kod miševa te inhibira rast humanog tumora prostate u malim dozama s gotovo nikakvim kemotoksičnim nuspojavama. Timokinon je također inhibirao aktivaciju izvanstanične kinaze regulirane vaskularnim endotelnim čimbenikom rasta no nije pokazao inhibicijski učinak na aktivaciju receptora 2 vaskularnog endotelnog faktora rasta (Khan i sur., 2011).

#### 4.1.2. Antibakterijsko djelovanje

Antibakterijski učinak crnog kima ispitivan je modificiranom disk difuzijskom metodom. U ispitivanju antibakterijskog učinka s 300 mg/mL crnog kima došlo je do inhibicije rasta *Staphylococcus aureus* s destiliranom vodom kao kontrolom te je ta inhibicija potvrđena upotrebom pozitivne kontrole azitromicina. Inhibicija rasta *S. aureus* može se prepisati dvama važnim komponentama vrste *N. sativa*, timokinonu te melaninu (Bakathir i Abbas, 2011). Testiran je antimikrobni učinak različitih ekstrakta vrste *N. sativa* na 16 gram negativnih te 6 gram pozitivnih bakterijskih izolata rezistentnih na antibiotike. Ekstrakti crnog kima su pokazali obećavajući učinak na neke od testiranih organizama. Gram negativni izolati bili su osjetljiviji od gram pozitivnih (Morsi, 2000). Istražen je antibakterijski učinak na kliničke izolate *S. aureus* rezistentnog na meticilin. Svi testirani sojevi *S. aureus* rezistentnog na meticilin bili su osjetljivi na etanolni ekstrakt vrste *N. sativa* s MIC rasponom od 0.2 do 0.5 mg/mL (Hannan i sur., 2008). Ispitana je antibakterijska učinkovitost timokinona i učinkovitost na stvaranje biofilma na 11 ljudskih patogenih bakterija. Timokinon je pokazao značajno baktericidno djelovanje protiv različitih ljudskih patogenih bakterija, posebice gram pozitivnih koka, *S. aureus* te *Staphylococcus epidermidis* (Chaieb i sur., 2011).

#### 4.1.3. Antifungalno djelovanje

Metanolni ekstrakt sjemenki crnog kima ima najsnažniji antifungalni učinak na različite sojeve *Candide albicans*. Vodeni ekstrakti nisu pokazali antifungalnu djelotvornost. Tretiranje miševa biljnim ekstraktom 24 sata nakon inokulacije *C. albicans* dovelo je do značajane inhibicije rasta *C. albicans* u svim ispitivanim organima (Bita i sur., 2012). Antidermatofitska aktivnost eterskog ekstrakta *N. sativa* i timokinona testirana je na 8 vrsta dermatofita: 4 vrste *Trichophyton rubrum* te *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermohyton floccosum* i *Microsporum canis* metodom difuzije na agaru sa serijskim razrjeđivanjem eterskog ekstrakta crnog kima, timokinona i grizeofulvina. Minimalna inhibitorna koncentracija eterskog ekstrakta crnog kima i timokinona bili su između 10 i 40, odnosno, 0,125 i 0,250 mg/ml dok su se koncentracije grizeofulvina kretale od 0,00095 do 0,01550 mg/ml. Ovi rezultati ukazuju na potencijal *N. sativa* kao izvora antidermatofitskih lijekova i podupiru njegovu uporabu u narodnoj medicini za liječenje gljivičnih infekcija kože (Aljabre i sur., 2005).



#### **4.1.4. Antiparazitsko djelovanje**

Proučavano je djelovanje ulja crnog kima na oštećenje jetre izazvano infekcijom *Schistosoma mansoni* kod miševa. Kada se crni kim primjenjivao sam, smanjio je broj jedinki *S. mansoni* u jetri te je smanjio broj jajašaca odloženih u jetri i crijevima. U kombinaciji crnog kima s prazikvantelom najistaknutiji učinak bio je povećanje broja mrtvih jajašaca u odnosu na onaj koji je proizveo samo prazikvantel. Infekcijom miševa sa *S. mansoni* došlo je do izrazitog povišenja serumske aktivnosti ALT (alanin transaminaza) i GGT (gama glutamil transferaza), uz blagi porast razine AP (alkalna fosfataza) dok je došlo do smanjenja razine sermskog albumina. Primjena crnog kima smanjila je aktivnosti ALT, GGT, AP kao i sadržaj albumina u serumu. Ovi rezultati sugeriraju da *N. sativa* može igrati ulogu protiv promjena uzrokovanih infekcijom *S. mansoni* (Mahmoud i sur., 2002). Rezultati *in vitro* ispitivanja crnog kima protiv *S. mansoni*, *S. miracidia*, *S. cercariae* ukazuje na njegov snažni biocidni učinak na sve stadije životnog ciklusa parazita te inhibitorni učinak na polaganje jajašaca odraslih ženskih crva. Sjeme crnog kima je također induciralo oksidativni stres kod odraslih parazita smanjenjem aktivnosti antioksidativnih enzima, superoksid dismutaze, glutation peroksidaze, glutation reduktaze, heksokinaze te glukoza – 6 – fosfat dehidrogenaze. Djelovanje na navedene enzime moglo bi parazita učiniti ranjivim na oštećenja od strane domaćina i ukazuje na snažan antiparazitski učinak crnog kima (Mohamed i sur., 2005). Antioksidativno i antiparazitsko djelovanje djelovanje ekstrakta crnog kima i češnjaka istraženo je na zdravim i na *S. mansoni* zaraženim miševima. Rezultat je pokazao da su crni kim i češnjak spriječili većinu hematoloških i biokemijskih promjena te značajno poboljšali antioksidativni kapacitet kod miševa sa shistosomiazom. Ovi rezultati sugeriraju da crni kim, kao i češnjak, mogu biti agensi koji će nadopuniti specifično liječenje shistosomiazze (El-Shenawy i sur., 2008).

#### **4.1.5. Antioksidativno djelovanje**

Antioksidativno i antiartritično djelovanje timokinona procijenjeno je kod Wistar štakora kolagen induciranim artritismom. Timokinon je primijenjen u dozi od od 5 mg/kg jednom dnevno tijekom 21 dana. Učinci liječenja na štakorima procijenjeni su biokemijskim parametrima, upalnim medijatorima te histološkim studijama na zglobovima. Timokinon je pokazao učinkovitost na svim ispitivanim parametrima. Proučavana su antioksidativna, protuupalna, antikancerogena i antibakterijska djelovanja metanolnog ekstrakta izdanka, korijena i sjemena *N. sativa*. Izdanak, korijen te sjeme crnog kima su pokazali snažnu antioksidativnu aktivnost. Dokazano je da timokinon suzbija Fe – NTA (željezov nitrilotriacetat) inducirani oksidativni stres,

hiperproliferativni odgovor i bubrežnu karcinogenezu kod Wistar štakora. Istražen je modulacijski učinak timokinona na peroksidaciju lipida i antioksidativni status eritrocita tijekom karcinogeneze debeog crijeva inducirane 1, 2 – dimetilhidrazinom kod mužjaka štakora Wistar. Predtretman timokinonom smanjio je utjecaj 1,2-dimetilhidrazina na razine malondialdehida te konjugiranog diena, katalaze, glutathion – peroksidaze i superoksid dismutaza. Timokinon je spriječio oštećenje eritrocita izazvanih 1, 2 – dimetilhidrazinom. Tretiranje pilića sjemenom crnog kima tijekom 6 tjedana smanjilo je oksidativni stres u jetri povećanjem aktivnosti enzima poput mijeloperoksidaze, glutathion – S – transferaze i adenozin deaminaza, te je dovelo do smanjenja peroksidacije lipida u jetri (Ahmad i sur., 2013).

#### **4.1.6. Antidijabetско djelovanje**

Terapijski potencijal  $\alpha$  – lipoične kiseline, L – karnitina te ulja crnog kima ili njihovih kombinacija u metabolizmu ugljikohidrata i lipida procjenjivani su na štakorskom modelu dijabetesa koji je induciran injekcijom streptozocina 65 mg/kg. Za procjenu metabolizma glukoze određena je glukoza u krvi natašte, inzulin, osjetljivost na inzulin, HOMA (homeostatska procjena funkcije  $\beta$  – stanica), C – peptid te aktivnost piruvat dehidrogenaze. Kombinacija ta tri spoja dovela je do značajnog povećanja razine inzulina i C – peptida te do smanjenja povišene razine glukoze u krvi. Ovi rezultati ukazali su da  $\alpha$  – lipoična kiseline, L – karnitin te *N. sativa* su doprinose poboljšanju metabolizma ugljikohidrata u dijabetičkih štakora. Proučavani su učinci vodenog ekstrakta i ulja *N. sativa*, kao i timokinona, na koncentraciju inzulina i glukoze u serumu kod dijabetičkih štakora. Određene su koncentracije inzulina i glukoze u serumu, razine SOD (superoksid dismutaza) i malondialdehida u tkivu gušterače. Dijabetes je povećao razinu malondialdehida i glukoze u krvi, a smanjio razinu inzulina i SOD – a. Liječenje *N. sativom* značajno je smanjilo razinu glukoze te značajno povećalo serumski inzulin i SOD u tkivu. Timokinon je smanjio toksični učinak streptozotocina. Vodeni ekstrakt crnog kima također je poništio toksične učinke streptozotocina, ali u manjoj mjeri. Ulje crnog kima vratilo je normalnu razinu inzulina no nije uspjelo smanjiti razinu glukoze u serumu na normalu. Nalazi sugeriraju da ekstrakt crnog kima i timokinon imaju terapijski i protektivni učinak naspram streptozotocin induciranog dijabetesa smanjenjem oksidativnog stresa. Primijećeni hipoglikemijski učinak mogao bi biti posljedica poboljšanja strukture  $\beta$  – stanica, što dovodi do povećane razine inzulina. *N. sativa* i timokinon pokazali su potencijal za liječenje dijabetičara i zaštitu  $\beta$  – stanica od oksidativnog stresa. Crni kim je pokazao sinergijski učinak s humanim paratireoidnim hormonom u poboljšanju koštane mase, povezanosti,

biomehaničkom ponašanju i snazi kod dijabetičnih štakora ovisnih o inzulinu i pokazala se učinkovitijom u usporedbi s liječenjem samo crnim kimom ili humanim paratireoidnim hormonom (Ahmad i sur., 2013).

Učinak polisaharida sjemenki *N. sativa* (NSSP) na dijabetes tipa 2 i mikrobiotu crijeva istražen je na modelu miševa koji na prehrani s visokim udjelom masti. Mjereni su parametri poput glukoze u krvi natašte, biokemijski parametri, razine ekspresije citokina kao što su faktor nekroze tumora- $\alpha$ , interleukin-6, interleukin- $1\beta$ , fosfor-(AKT p-AKT) protein, membranski transporter glukoze 4 u skeletnim mišićima, kao i promjena profila mikrobiote crijeva u modelu miševa. Rezultati su pokazali da bi NSSP u visokoj dozi (10 mililitara/10 grama) mogao značajno sniziti razine glukoze u krvi natašte, glikoziliranog serumskog proteina, triglicerida, ukupnog kolesterola, lipoproteinskog kolesterola niske gustoće, malondialdehida, TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL- $1\beta$  te značajno povećati razine inzulina, lipoproteinskog kolesterola visoke gustoće, ukupnog kapaciteta antioksidanata, superoksid dismutaze i katalaze. Ovi rezultati su pokazali da NSSP može poboljšati abnormalno stanje dijabetičkih miševa s istovremenim promjenama profila mikrobiote crijeva (Dong i sur., 2020).

Dizajnirana je studija koja je istraživala moguća inzulinotropna svojstva ulja *N. sativa* u streptozotocin i nikotinamid induciranoj šećernoj bolesti u hrčaka. Nikotinamid je injiciran intraperitonealno 15 minuta prije injekcije streptozotocina intravenski. Oralno liječenje uljem *N. sativa* (50 miligrama/1 mlilitar) započelo je 4 tjedna nakon indukcije dijabetesa. Uočeno je značajno smanjenje razine glukoze u krvi zajedno sa značajnim povećanjem razine inzulina u serumu nakon tretmana uljem *N. sativa* tijekom 4 tjedna. Također, opažena su velika područja s pozitivnom imuno-reaktivnošću na prisutnost inzulina u gušterači skupine liječene uljem *N. sativa* u usporedbi s neliječenom skupinom. Ovi rezultati pokazuju da je hipoglikemijski učinak ulja *N. sativa* u streptozotocin i nikotinamid izazvanim dijabetesom rezultirao, barem djelomično, stimulativnim učinkom na funkciju  $\beta$  stanica s posljedičnim povećanjem razine inzulina u serumu. Ovi rezultati pokazuju da ulje *N. sativa* ima inzulinotropna svojstva (Fararh i sur., 2002).

#### **4.1.7. Kardiovaskularno djelovanje**

Proučavani su akutni učinci čestica ispušnih plinova na kardiopulmonalne parametre u miševa te posljedično i zaštitni učinak timokinona. Ispušne čestice su bile dane miševima intratrahealno. Čestice ispušnih plinova izazvale su sistemsku upalu koju karakteriziraju leukocitoza, povećane

koncentracije IL – 6 i smanjen sistolički krvni tlak. Čestice ispušnih plinova smanjile su broj trombocita i pogoršale trombozu. Predtretman miševa s timokinonom spriječio je da čestice ispušnih plinova uzrokuju smanjenje sistoličkog krvnog tlaka i leukocitozu te povećanu koncentraciju IL – 6. Timokinon je također spriječio smanjenje broja trombocita ali ne i agregaciju trombocita *in vitro* (Sultana i sur., 2015).

#### **4.1.8. Gastroprotektivno djelovanje**

Model ishemijskom/reperfuzijom (I/R) izazvane želučane lezije koristi se za procjenu antioksidativnih učinaka ulja *N. sativa* i timokinona na redoks stanje želučane sluznice i želučanih lezija, 1 i 24 h nakon reperfuzije. Model I/R je povisio razinu lipidnog peroksida i laktat dehidrogenaze, dok su se smanjile razine glutaciona i superoksid dismutaze. Ove biokemijske promjene su popraćene porastom formiranja želučanih lezija. Ulje vrste *N. sativa* normalizira razinu laktat dehidrogenaze, reduciranog glutation i superoksid dismutaze. Ovi rezultati ukazuju da ulje crnog kima i timokinon posjeduju gastroprotektivni učinak na želučanim lezijama (Sultana i sur., 2015).

#### **4.1.9. Hepatoprotektivno djelovanje**

Ispitana je hepatoprotektivna aktivnost vodenog ekstrakta sjemena *N. sativa* kod mužjaka štakora Wistar protiv hepatotoksičnosti izazvane ugljikovim tetrakloridom. Razni biokemijski parametri su proučavani kako bi se odredio hepatoprotektivni potencijal. Vodeni ekstrakt pokazao je značajan hepatoprotektivni učinak na toksičnost induciranu ugljikovim tetrakloridom na jetru što ukazuje na hepatoprotektivnu aktivnost (Sultana i sur., 2015).

*N. sativa* (0,2 ml / kg) intraperitonealno ublažava štetne učinke reperfuzijske ozljede na jetru. Biokemijski parametri poput serumske aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze laktat dehidrogenaze i ukupnog antioksidativnog kapaciteta, ukupnog oksidacijskog statusa, indeksa oksidativnog stresa određeni su u jetrenom tkivu kod štakora s ishemijskom jetre. Rezultati sugeriraju da liječenje crnim kimom štiti jetru štakora od reperfuzijske ozljede jetre (Yildiz i sur., 2008).

Olovo (Pb) je otrovni sveprisutni zagađivač okoliša koji izaziva hepatotoksičnost i kod životinja i kod ljudi. Djelotvornost sjemenki *N. sativa* istražena je pomoću modela oštećenja jetre kunića uzrokovanog olovnim acetatom. Četrdeset kunića je raspoređeno u četiri skupine: kontrola; PbAc (5 g/L pitke vode); sjemenke vrste *N. sativa* (dijeta od 20 g/kg) i *N. sativa* + PbAc skupine. Nakon dva mjeseca prikupljeni su i analizirani uzorci jetre za sadržaj malondialdehida (MDA), glutaciona

(GSH), glutationa S-transferaze (GST) i glutation peroksidaze (GPx). Također je ocijenjeno pročišćavanje i karakterizacija GPx-a. Izloženost PbAc-u značajno je povećala MDA (biomarker za lipidnu peroksidaciju) i smanjila razine GSH-a te aktivnosti GST-a i GPx-a. Primjena sjemenki crnog kima je značajno smanjila MDA razine i uspješno obnovila GSH, GST i GPx. Dobiveni podaci ukazuju na snažnu djelotvornost sjemenki *N. sativa* protiv oksidativnog stresa uzrokovanog olovnim acetatom; (El -Far i sur., 2017).

#### **4.1.10. Nefroprotektivno djelovanje**

Nefroprotektivni učinak vitamina C i ulja *N. sativa* uočen je kod gentamicinom uzrokovane nefrotoksičnosti ispitane na kunićima. Kreatinin u serumu, urea u krvi te antioksidativno djelovanje su izmjereni kao pokazatelji nefrotoksičnosti za sve skupine kunića. Otkriveno je da su vitamin C i ulje *N. sativa* imali nefroprotektivni učinak jer su snizili vrijednosti kreatinina u serumu i uree u krvi u usporedbi s vrijednostima kontrolne skupine. Kada su ova dva antioksidansa dana u kombinaciji, pokazalo se da imaju sinergijski nefroprotektivni učinak (Saleem i sur., 2012).

#### **4.1.11. Protektivno djelovanje na pluća**

Istraženi su mogući blagotvorni učinci sjemena *N. sativa* na ozljedu pluća Wistar štakora nakon plućne aspiracije različitih tvari. Rezultati su pokazali da primjena sjemenki *N. sativa* inhibira upalni plućni odgovor, značajno smanjujući peribronhijalnu infiltraciju upalnih stanica, alveolarni edem, alveolarni eksudat, alveolarne makrofage, intersticijsku fibrozu, stvaranje granuloma i nekroze u različitim modelima plućne aspiracije. Podaci ukazuju na značajno smanjenje aktivnosti inducibilne sintaze dušikovog oksida i porast surfaktantnog proteina D u plućnom tkivu različitih plućnih aspiracijskih modela nakon terapije crnim kimom. Zaključeno je da liječenje vrstom *N. sativa* može biti korisno kod ozljeda pluća i imati potencijalnu kliničku uporabu (Kanter, 2009.)

U ispitivanju provedenom 2017. godine ispitani su učinci ulja *N. sativa* na bleomicin (BLM) induciranu fibrozu kod štakora. Ulje crnog kima u dozi od 1 ml/kg primjenjivalo se jednom dnevno. Učinak ulja *N. sativa* ispitivan je tijekom razdoblja od 50 dana pri čemu su procijenjene histopatološke (upala i fibroza) i imunohistokemijske promjene. Rezultati su pokazali da je bleomicin skupina pokazala značajno povećanje upalnog indeksa (II), fibroze (FS) i distribuciju TGF- $\beta$ 1 (transformirajući faktor rasta  $\beta$ 1) u upalnom infiltratu pluća, praćenu smanjenim izlučivanjem intermedijara Krebsovog ciklusa, uključujući acetat, piruvat, karnitin, trimetilamin-N-oksid i sukcinat. Međutim, u isto vrijeme štakori liječeni uljem *N. sativa* imali su smanjenje

upalnog indeksa (II) te povećano izlučivanje histidina, fumarata, alantoina i malata. Zaključno, liječenje uljem crnog kima umanjilo je učinke pulmonarne fibroze uzrokovane bleomicinom podupiranjem plućne, jetrene i bubrežne aktivnosti (Abidi i sur., 2017).

2012. godine ispitano je modulirajuće djelovanje *N. sativa* na fenotipove slične astmi u mišjem modelu bronhijalne astme. Miševi su aktivno senzibilizirani intraperitonealnim injekcijama od 50 µg ovalbumina (OVA) a ulje *N. sativa* se primjenjivalo oralno 31 dan od 0. do 30. dana. Istraživane su funkcije dišnih putova, broj upalnih stanica u bronhoalveolarnoj tekućini ispiranja (BALF – bronchoalveolar lavage fluid), razine interleukina IL-4, IL-5, IL-13 i interferona (IFN)- $\gamma$  u BALF-u, razine ukupnog IgE, IgE specifičnog za OVA, IgG1 i IgG2a, te histopatološko ispitivanje plućnih tkiva. Oralno liječenje uljem *N. sativa* pokazalo je značajno smanjenje pretjerane reakcije dišnih putova, broj ukupnih leukocita, makrofaga i eozinofila, razine IL-4, IL-5 i IL-13 u BALF-u, razine ukupnog IgE, IgE i IgG1 specifične za OVA, te značajno povećanje razine IFN- $\gamma$  i razine IgG2a. Ovi rezultati sugeriraju da liječenje uljem crnog kima može biti obećavajući tretman za bronhijalnu astmu kod ljudi (Balaha i sur., 2012).

#### **4.1.12. Neuroprotektivno djelovanje**

Vodeni i metanolni ekstrakti sjemenki *N. sativa* su procijenjeni zbog njihovih učinaka na središnji živčani sustav, a ulje *N. sativa* korišteno je za proučavanje njegove djelotvornosti na anksioznost kod štakora. Za procjenu anksiolitičkog učinka lijeka odabrani su modeli otvorenog polja i povišeni plus labirint. Nakon četiri tjedna svakodnevne primjene ulja crnog kima, štakori su pokazivali porast aktivnosti na otvorenom terenu. Oralna primjena ulja *N. sativa* povećala je razine 5-HT (serotonina) u mozgu, ali razine 5-HIAA u mozgu (hidroksiindol octena kiselina) značajno su se smanjile. Razine triptofana u mozgu i plazmi također su se značajno povećale nakon ponovljene oralne primjene ulja *N. sativa* (Perveen i sur., 2009).

Cilj studije provedene 2014. godine bio je istražiti učinke timokinona na oštećenja mozga uzrokovana olovom kod štakora Sprague – Dawley. 40 štakora bilo je podijeljeno u četiri skupine (po 10 štakora). Prva skupina služila je kao kontrola. Druga, treća i četvrta skupina dobile su olovni acetat, olovni acetat i timokinon te samo timokinon mjesec dana. Olovni acetat dan je u vodi za piće u koncentraciji od 0,5 g/l. Timokinon se davao svakodnevno u dozi od 20 mg/kg u kukuruznom ulju. Štakori u kontrolnoj skupini i timokinonom liječeni štakori imali su normalni histološki nalaz mozga. Pokazalo se da olovni acetat uzrokuje degeneraciju moždanog tkiva. S

druge strane, su-primjena timokinona s olovnim acetatom značajno je smanjila učestalost patoloških lezija uzrokovanih olovnim acetatom što ukazuje na njegove blagotvorne učinke na olovom uzrokovanu neurotoksičnost (Radad i sur., 2014).

U studiji provedenoj 2020. godine ispitani su ljekoviti učinci timokinona na modelu Alzheimerove bolesti kod štakora. Beta amiloid 1-42 apliciran je štakorima pomoću osmotske pumpe kroz period od 14 dana nakon čega je primijenjen timokinon u dozi od 10 i 20 mg/kg kroz 15 dana. Timokinon je pokazao sposobnost smanjenja neuropatoloških promjena uzrokovanih beta amiloidom te je poboljšao viabilnost neurona (Elibol i sur., 2020).

Antikonvulzivni učinci timokinona, glavnog sastojka sjemenki *N. sativa*, istraženi su pomoću pentilentetrazola (PTZ) i modela napadaja uzrokovanih maksimalnih elektrošokovima (MES). Također je proučavan učinak timokinona na pentobarbital-induciranu hipnozu, lokomotornu aktivnost i motoričku koordinaciju. U PTZ-induciranom napadu, intraperitonealno ubrizgavanje timokinona u dozama od 40 i 80 mg/kg, produljilo je vrijeme do početka napadaja i smanjilo trajanje miokloničkih napadaja. Ovi rezultati pokazuju da timokinon može djelovati antikonvulzivno kod petit mal epilepsije (Hosseinzadeh i Parvardeh, 2004).

## **4.2. Klinička ispitivanja**

### **4.2.1. Antialergijski učinak**

Alergijski rinitis je najčešća kronična i alergijska bolest, posebno u djece. Bolest se razvija uslijed povećanja razine upalnih stanica poput neutrofila, eozinofila, bazofila i mastocita. Znakovi i simptomi ove bolesti uključuju stimulaciju mukozne žlijezde, vazodilataciju, povećanu vaskularnu propusnost i stimulaciju sluzi što dovodi do tipičnih simptoma poput svrbeža, kihanja te nazalne kongestije. Antagonisti histaminskih receptora, simpatomimetici i kortikosteroidi se obično koriste za liječenje sezonskog alergijskog rinitisa. Nikakhlagh i sur. (2011.) dizajnirali su studiju čiji je cilj bio istražiti učinke ulja crnog kima na upalne čimbenike alergijskog rinitisa. U ovoj dvostruko slijepoj studiji sudjelovalo je 66 ispitanika. Studija je trajala 30 dana te je polovica ispitanika primala ulje crnog kima u dozi od 5 mililitara u obliku kapsula dok je druga polovica primala placebo. Prije samog liječenja, simptomi koji uključuju nazalnu kongestiju, kihanje te svrbež su procijenjeni kod ispitanika. Stanje ispitanika se procjenjivalo svaka 2 tjedna i na kraju liječenja, nakon 4 tjedna. Rezultati ove studije pokazuju da je ulje crnog kima smanjilo nazalnu kongestiju, svrbež nosa, curenje iz nosa i napade kihanja. Ulje crnog kima pokazalo je potencijal za liječenje

alergijskog rinitisa kada je potrebno izbjegavati druge antialergijske lijekove zbog njihovih nuspojava (Nikakhlagh i sur., 2011).

Hladni i suhi vremenski uvjeti uzrokuju suhoću nosa i povezane simptome kao što su začepljenje, svrbež i bol kod mnogih ljudi. Ti se simptomi pogoršavaju kada je vlažnost zraka niska, posebno u klimatiziranim prostorijama i tijekom dugih putovanja zrakoplovom. Starija populacija je sklonija simptomima zbog učinaka starenja na nos, uključujući hormonalne i mukozalne promjene. Tradicionalni način liječenja suhe sluznice nosa je korištenje izotonične otopine natrijevog klorida. Tokoferoli iz ulja *N. sativa* bi mogli neutralizirati ozon i dušikove okside u inhaliranom zraku te spriječiti oštećenje tkiva i upalu. Nadalje, *N. sativa* sadrži timokinon, karvakrol, tanetol i 4-terpineol, koji neutraliziraju slobodne radikale. Cilj ove randomizirane, dvostruko slijepa, placebom kontrolirane studije bio je usporediti učinke intranazalne primjene ulja *N. sativa* i izotonične otopine natrijevog klorida na suhu nosnu sluznicu starijih osoba. U studiji je sudjelovalo 42 gerijatrijska bolesnika sa suhoćom nosa i srodnim simptomima koji su primili ili 2 tjedna otopine izotoničnog natrijevog klorida, nakon čega je uslijedilo 2 tjedna ulja *N. sativa* ili isti tretman u suprotnom redoslijedu. Između razdoblja liječenja bilo je razdoblje ispiranja od 3 tjedna. Subjektivni simptomi, uključujući suhoću nosa, pečenje, opstrukciju i svrbež, procijenjeni su vizualnom analognom skalom. Suhoća nosa i opstrukcija značajno su se poboljšali upotrebom ulja *N. sativa* u usporedbi s izotoničnim natrijevim kloridom. Nije bilo značajne razlike između učinka ulja *N. sativa* i ISCS – a na peckanje nosa i svrbež. Nije bilo promjene u klirensu sluznice tijekom bilo kojeg razdoblja liječenja. Rezultati ove studije sugeriraju da ulje crnog kima može biti koristan lijek za liječenje simptoma nosne sluznice. Simptomatsko olakšanje nakon primjene ulja *N. sativa* pokazalo se značajnijim od izotonične otopine natrijevog klorida (Oysu i sur., 2014).

#### **4.2.2. Astma**

Jedan od ključnih problema u kontroli astme je neadherentnost. Uobičajeni razlozi neadherentnosti uključuju poteškoće s tehnikama inhaliranja, složeni tijek terapije, nuspojave te cijene samih lijekova. Ulje crnog kima tradicionalno se koristi za mnoga upalna stanja pa tako i astmu te je zato i dizajnirana randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija. Eksperimentalna grupa primala je kapsule ulja crnog kima dok je placebo grupa primala kapsule maslinovog ulja. Obje grupe su primale kapsule od 500 mg dva puta dnevno kroz 4 tjedna. Primarni ishod uključivao je ACT (astma kontrolni test) bodovni prag. ACT je jedan od najbolje validiranih instrumenata za



mjerenje kontrole astme koji se sastoji od 5 pitanja. Prvo pitanje odnosi se na sprječavanje astme u obavljaju posla; drugo pitanje odnosi se na otežano disanje; treće pitanje odnosi se na buđenje tijekom noći zbog kratkoće daha, bolova u prsima te kašlja; četvrto pitanje odnosi se na korištenje inhalatora; peto pitanje je subjektivno te traži od pacijenta da ocijeni kontrolu astme u posljednja 4 tjedna. Sekundarni ishod uključuje test plućne funkcije, apsolutni broj eozinofila u perifernoj krvi te ukupni serumski IgE. U studiji je sudjelovalo 80 pacijenata. Na samom početku studije razine kontrole astme prema ACT skali su bile slične i u eksperimentalnoj i u placebo grupi dok je na samom kraju studije, nakon 4 tjedna, ACT bodovni prag bio puno viši u eksperimentalnoj grupi. Najznačajnije poboljšanje primijećeno je u prvom i drugom pitanju ACT skale u eksperimentalnoj grupi. Na kraju studije tijekom praćenja plućne funkcije zabilježen je trend poboljšanja u postotku predviđenih FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen na 1 sekundu) i PEF (vršni izdisajni protok zraka), ali ne i FEF 25 – 75 (prisilni protok zraka između 25% i 75%). Također, na kraju studije zabilježeno je i veće smanjenje broja eozinofila periferne krvi u eksperimentalnoj grupi no nije pronađena značajna razlika u ukupnom IgE između eksperimentalne i placebo grupe. U ovoj studiji ulje *N. sativa* je značajno poboljšalo kontrolu astme nad placebo i pokazalo trend ka poboljšanju plućne funkcije s prihvatljivim profilom sigurnosti i podnošljivosti (Koshak i sur., 2017).

2006. godine provedena je studija koja je proučavala antiastmatsko djelovanje ekstrakta sjemenki vrste *N. sativa*. Petnaest pacijenata, 5 muškaraca te 10 žena, s potvrđenom astmom je sudjelovalo u studiji. Prema GINA smjernicama sudionici studije su imali umjereni do teški oblik astme te su svi u terapiji imali inhalacijski beklometazon-dipropionat ili flutikazon-propionat. U studiji su proučavani bronhodilatatorski učinci 50 i 100 mg/kg kuhanog ekstrakta *N. sativa* u usporedbi s 6 mg/kg teofilina na 15 pacijenata. Testovi plućne funkcije uključujući FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen na 1 sekundu, PEF – vršni izdisajni protok zraka, MMEF – maksimalni srednji protok izdisaja, maksimalni protok izdisaja te specifična vodljivost dišnih puteva izmjereni su prije primjene i ponovljeni nakon 30, 60, 90, 120, 150 i 180 minuta nakon primjene ekstrakta crnog kima odnosno teofilina. Nasumično i dvostruko slijepo pacijenti su primali 6 mg/kg oralno teofilina, 50 mg/kg oralno ekstrakta crnog kima, 100 mg/kg oralno ekstrakta crnog kima te 200 µg inhalata salbutamola. Rezultati studije su pokazali da je ekstrakt crnog kima pokazao značajna povećanja kod svih mjerenja plućnih funkcija. Bronhodilatatorski učinci ekstrakta crnog kima i teofilina bili su podjednaki 30 minuta nakon primjene no učinak crnog kima smanjio se nakon 150 minuta. Učinci obje doze ekstrakta crnog kima su bili manji od salbutamola 30 minuta nakon

primjene. Rezultati studije su pokazali antiastmatsko djelovanje ekstrakta na dišne puteve no učinci su bili slabiji nego oni od teofilina (Boskabady i sur., 2010).

#### **4.2.3. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)**

Etiologija i patofiziologija KOPB – a složenije su s obzirom na ekološke čimbenike poput prehrambenih alergija i onečišćivača zraka te više patoloških mehanizama poput oksidacijskog stresa, regrutiranja i aktivacije upalnih stanica, upalnih medijatora, otpuštanja citokina, poremećaja popravljivanja stanica, a neravnoteža proteza/antiproteaza može uzrokovati postupnu upalu tkiva, uništavanje dišnog puta i alveolarnog tkiva te fibrozu što rezultira razvojem KOPB – a. Pacijenti s KOPB – om obično imaju ozbiljne popratne bolesti posebice kardiovaskularne te metaboličku i bubrežnu insuficijenciju. Najveći problem, danas, je briga o sigurnosti inhaliranja steroida, posebno u visokim dozama. Glavni cilj terapije je inhibicija destruktivnih i upalnih procesa koji utječu na plućnu funkciju, ublažavanje simptoma, umanjeње štetnih učinaka lijekova te smanjenje egzacerbacija i mortaliteta. Trenutna terapija KOPB – a uključuje bronhodilatatore i protuupalne lijekove; kortikosteroid, teofilin i inhibitor fosfodiesteraze – 4, bilo kao pojedinačnu terapiju ili zajedno, kako bi smanjili težinu simptoma i povratili kvalitetu života. Trenutne metode liječenja KOPB – a niti modificiraju temeljne plućne funkcije niti sprječavaju razvoj. Također, navedeni lijekovi, mogu dovesti do srčanih komorbiditeta te upale pluća stoga se razmatra mogućnost biljnih lijekova kao alternativne terapije (Al-Azzawi i sur., 2020).

Kliničke studije su pokazale značajno poboljšanje kliničkih znakova kronične bronhijalne astme upotrebom vrste *N. sativa*. Klinička studija, provedena tijekom 2019. godine, procijenila je utjecaje ulja crnog kima na plućne funkcije, oksidans – antioksidans markere, te upalu dišnih puteva kod pacijenata s KOPB – om. Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje. U ovoj studiji su sudjelovali pacijenti s blagim do umjerenim KOPB – om koji je dijagnosticiran na temelju anamneze, znakova i simptoma te rendgenskih snimki prsnog koša i evaluacije testova plućne funkcije. 100 pacijenata je sudjelovalo u studiji, 50 u kontrolnoj grupi koja je primala samo KOPB lijekove – inhalacijski kortikosteroid s dugodjelujućim  $\beta_2$  agonistom jedna inhalacija dva puta dnevno, dok je drugih 50 pacijenata uz standardni lijek za KOPB dobivalo i kapsule ulja crnog kima od 1 grama dva puta dnevno. Ispitana je cjelokupna anamneza, puni klinički pregled (RTG prsa, testovi plućne funkcije, puls, krvni tlak, indeks tjelesne mase), hematološki i biokemijski parametri, kompletna krvna slika, testovi funkcije jetre, testovi bubrežne funkcije, glukoza u krvi,

markeri oksidativnog stresa, marker antioksidansa te upalni biljezi 0. dana studije te nakon 3 mjeseca, nakon završetka studije. Eksperimentalna grupa je pokazala značajno smanjenje oksidativnih i upalnih markera; naspram kontrolne skupine i početnih vrijednosti. Rezultati studije su otkrili da je došlo do značajnog poboljšanja u testovima plućne funkcije u skupini koja je primala kapsule crnog kima. Suplementacija kapsulama crnog kima posebno poboljšala prisilni protok izdisaja preko srednje polovice vitalnog kapaciteta (FEF 25-75%). Ova je studija pokazala obećavajuće rezultate u poboljšanju parametara povezanih izravno s nastankom i razvojem KOPB uporabom ulja crnog kima uz standardnu terapiju (Al-Azzawi i sur., 2020).

#### **4.2.4. Osteoartritis**

Osteoartritis je jedan od najčešćih oblika artritisa koji pogađa stariju populaciju. Oko 40% starijih od 70 godina pati od osteoartritisa. Osteoartritis uobičajeno karakteriziraju bolovi u zglobovima, ukočenost i ograničenje pokreta. Kod osteoartritisa cilj je smanjiti bol i simptome i, ako je moguće, smanjiti njegov napredak. Ne postoji standardni tretman za osteoartritis no terapija može uključivati analgetike, protuupalne lijekove, kortikosteroide te glukozamin sulfat. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) su najčešći lijekovi za osteoartritis. Mehanizam djelovanja NSAID lijekova je blokiranje prostaglandina, prostaciklina i tromboksana te sprječavanje sinteze prostaglandina. NSAID se koriste oralno kako bi olakšali bol no topikalna primjena je pokazala veću učinkovitost i toleranciju. Pacijenti trebaju biti oprezni u pogledu nuspojava NSAID – a koje uključuju gastrointestinalna krvarenja, smanjenje funkcije bubrega, hipertenziju te kardiovaskularne bolesti. Ozbiljnije posljedice poput visokog krvnog tlaka te pretilosti javljaju se najčešće kod starije populacije. Nezasićene masne kiseline iz crnog kima mogu olakšati bol inhibirajući ciklooksigenazu koja je važna za formiranje prostanoida. Timokinon inhibira metabolizam arahidonske kiseline preko ciklooksigenaze i 5 – lipooksigenaze (Azizi i sur., 2019).

Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, paralelna studija 2017. godine na starijoj populaciji u Iranu. U studiji je sudjelovalo 52 ispitanika, od kojih je pola dobivalo ulje *N. sativa* dok je druga polovica dobila gel na bazi diklofenaka. Studija je trajala 21 dan te su skupine topikalno aplicirale ulje *N. sativa*, odnosno gel na bazi diklofenaka, dva puta dnevno. Rezultati nisu bili statistički značajni nakon desetog dana studije iako su pokazali smanjenje boli u obje skupine. Nakon 21. dana učinak ulja *N. sativa* na bol pokazao se veći od diklofenaka. Zaključak studije pokazuje da se ulje *N. sativa* može koristiti kao zamjenska terapija kod osteoartritisa kod starije populacije zbog

komplikacija koje može uzrokovati diklofenak. Nije zabilježena niti jedna alergijska reakcija na ulje *N. sativa* stoga crni kim može poslužiti kao alternativna sigurna metoda kod olakšanja boli uzrokovane osteoartritisom (Azizi i sur., 2019).

U prosincu 2016. godine provedena je klinička studija koja je za svoj cilj imala istražiti analgetski učinak crnog kima na osobe s bolovima u koljenu. U studiji je sudjelovalo 60 ispitanika, 30 u eksperimentalna skupini te 30 u kontrolnoj skupini. Ispitanici iz kontrolne skupine su nastavili s rutinskom terapijom. U eksperimentalnoj skupini ulje crnog kima je primijenjeno trljanjem na koljena 3 puta tjedno (doziranje – jedna desertna žličica ulja *N. sativa*) tijekom 1 mjeseca. Kao rezultat istraživanja, srednje vrijednosti VAS (Visual analogue scale) ispitanika u eksperimentalnoj skupini su se promijenile na  $7,50 \pm 0,97$  prvog dana i  $6,30 \pm 1,14$  30. dana što ukazuje na značajnog smanjenje boli u ovoj skupini. Ovo je ispitivanje pokazalo da topikalna primjena ulja crnog kima može biti učinkovita u smanjenju bolova u koljenu u starijih bolesnika s dijagnozom osteoartritisa koljena. Pacijenti mogu poboljšati svoju kvalitetu života redovitim korištenjem ovog proizvoda (Tuna i sur., 2018).

#### **4.2.5. Akne vulgaris**

Akne vulgaris su najčešća kronična upalna bolest kože. Akne su multifaktorna bolest koja uključuje utjecaj hormona, promjenu keratinizacije, upalu te imunološke promjene. Trenutni način liječenja akni uključuje topikalne i oralne antibiotike, topikalne antimikrobne lijekove te topikalne i oralne retinoide. Svi načini liječenja akni imaju potencijalne nuspojave od kojih neke mogu biti ozbiljne. Mnogi pacijenti ne uspiju poboljšati stanje svoje kože zbog troškova samih lijekova, štetnih učinaka poput iritacije te nedostatka terapijske koristi. Da bi se prevladali problemi konvencionalne terapije, napravljene su studije koje stavljaju ljekovite biljke na prvo mjesto terapije akni (Hadi i Ashor, 2010).

Jedna od studija je imala za cilj procijeniti učinkovitost i podnošljivost uljnog losiona *N. sativa* u usporedbi s 5%-tnim losionom benzoil peroksida. Provedena je dvostruko slijepa, kontrolirana, randomizirana studija koja je uključivala 70 ispitanika, 38 žena te 32 muškaraca. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine, jedna skupina je dobila losion *N. sativa* dok je druga dobila losion benzoil peroksida. Obje skupine su losione nanosile dva puta dnevno, ujutro i navečer, te nisu smjele koristiti niti jedan drugi losion, kremu ili puder. Ispitanici su se javljali svaka dva tjedna te je gledana brojnost komedona, brojnost papula i pustula, ukupan broj lezija te su ispitanici pitani

za potencijalne nuspojave. Ispitanici u eksperimentalnoj skupini pokazuju smanjenje (-63,3%), (-64,6%) i (-63%) u neupalnom, upalnom i ukupnom broju lezija, dok ispitanici u placebo skupini pokazuju smanjenje od (-43,8%), (-50,9%) i (-45,9%) na gore navedenom. Razlika između skupina bila je statistički značajna. 97% ispitanika na losionu *N. sativa* pokazalo je dobro do izvrsno poboljšanje (više od 50% smanjenje ukupnog broja lezija), dok je to u placebo skupini slučaj za samo 50% ispitanika. Ispitanici su u eksperimentalnoj skupini imali blaže i manje nuspojave, od onih u placebo skupini. Obje skupine pokazuju statistički značajno povećanje broja lezija nakon 8 tjedana od završetka terapije. *N. sativa* se pokazala kao učinkovitija i sigurnija od benzoil peroksida u liječenju blagih do umjerenih akni vulgaris (Hadi i Ashor, 2010).

2018. godine napravljena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička studija u kojoj je sudjelovalo 60 ispitanika, 30 ispitanika je primalo hidrogel *N. sativa* (10 grama vodeno – alkoholnog ekstrakta *N. sativa* dodanog u 90 grama gela) dok je druga polovica primala placebo hidrogel, dva puta dnevno tijekom 60 dana. IGA skala (IGA – The Investigator's Global Assessment) zabilježena je za svakog ispitanika. Nadalje, indeks smanjenja akni (ADI – acne disability index) ocijenjen je koristeći standardni upitnik koji su ispitanici ispunili na početku i na kraju studije. Smanjenje od 78% IGA rezultata zabilježeno je u skupini liječenoj hidrogelom crnog kima u usporedbi s 3,3% placebo skupinom. Zabilježeno je značajno smanjenje broja komedona, papula i pustula u skupini koja je primala hidrogel *N. sativa* u usporedbi s placebo skupinom nakon 2 mjeseca. Također, ADI je smanjen za 63,49% u eksperimentalnoj skupini u odnosu na 4,5% u placebo skupini. Nije zabilježen niti jedan štetan događaj. Hidrogel *N. sativa* je imao značajne učinke na poboljšanje simptoma akni vulgaris s prihvatljivom podnošljivošću. Zbog svojih imunomodulatornih, protuupalnih, antioksidativnih te antibakterijskih aktivnosti na aknama, vjeruje se da je *N. sativa* potencijalno zanimljiva ljekovita biljka za liječenje akni. *N. sativa* u hidrogelu na bazi karbopola nije pokazala štetne učinke i može se smatrati sigurnim u usporedbi s drugim načinima liječenja akni poput benzoil peroksida i tretinoina koji su obično povezani s lokalnim i sistemskim štetnim učincima, poput iritacije, suhoće kože i osjećaja pečenja. (Soleymani i sur., 2020).

#### **4.2.6. Pretilost**

Pretilost i prekomjerna tjelesna težina su rastući globalni problem koji pogađa više od 30% stanovništva svijeta, a njegova se prevalencija gotovo utrostručila u posljednjim desetljećima.

Pretilost, odnosno prekomjerna tjelesna težina, snažan su čimbenik rizika za određene kronične bolesti poput dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i karcinoma. Glavni korak u liječenju pretilosti je promjena načina života poticanjem pretilih osoba na povećanje tjelesne aktivnosti i na zdravu prehranu. Posljednjih godina potiče se korištenje biljnih lijekova kao pomoćnog pristupa u liječenju pretilosti (Safi i sur., 2021).

Provedena je prva križna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, randomizirana klinička studija čiji je cilj bio procijeniti učinak *N. sativa* na antropometrijske i tjelesne parametre tjelesne građe, kao i na unos prehrane i apetit. 45 zdravih žena s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom randomizirano je u dvije grupe, od kojih je jedna primala ulje crnog kima, a druga placebo. Pacijenti su u eksperimentalnoj j grupi dobivali dvije kapsule od 1000 mg ulja *N. sativa* prije ručka i večere dok su u placebo skupini također dobili dvije kapsule dnevno parafinskog ulja. Izmjereni su antropometrijski indeksi i sastav tjelesne građe te unos hrane. Također, osjet apetita je procijenjen putem upitnika standardne vizualne analogne skale (VAS). Utvrđeno je da suplementacija s 2000 mg ulja *N. sativa* ima značajan utjecaj u smanjenju indeksa tjelesne mase, tjelesne težine, opsega struka, značajno smanjenje mase tjelesne masti, postotka tjelesne masti te visceralne površinske masti. (Safi i sur., 2021).

2021. je provedena studija koja je za svoj cilj imala procijeniti učinak *N. sativa* na antropometrijske, metaboličke i upalne parametre i ispitati njegove povezane molekularne mehanizme kod pretilih predijabetičkih osoba u usporedbi s modifikacijom načina života i metforminom. Ova studija je uključivala 117 pretilih predijabetičkih ispitanika koji su randomizirani u skupinu koja je slijedila kontrolirani režim prehrane i vježbanja, metforminsku skupinu koja je primala je metformin tablete od 500 mg dva puta dnevno, te skupinu koja je primala je uljne meke želatinske kapsule *N. sativa* od 450 mg dva puta dnevno. Antropometrijski (težina, BMI), glikemijski, lipidni, upalni parametri i ekspresija gena sirtuin – 1 (SIRT1) i p53 (tumor protein P53) procijenjeni su prije i šest mjeseci nakon terapije. Usporedba skupina nakon terapije pokazala je da je crni kim statistički sličan metforminu u poboljšanju antropometrijskih, glikemijskih parametara i ekspresije gena SIRT1. Ovom studijom potvrđen je potencijal crnog kima u liječenju pretilosti. (Mostafa i sur., 2021).

#### **4.2.7. Bubrežni kamenci**

Bubrežni kamenci su jedan od najčešćih uroloških problema. Kalcijeve soli, oksalati i fosfati, su u 80% bubrežnih kamenaca glavne komponente. Zbog tradicionalne uporabe *N. sativa* u liječenju

bubrežnih kamenaca napravljeno je kliničko ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti crnog kima u otapanju kamenaca. Dizajnirana je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija. 60 sudionika je bilo nasumično podijeljeno u dvije grupe tijekom 10 tjedana. Jedna grupa sudionika primala je 500 mg kapsula crnog kima u prahu dva puta dnevno dok je kontrolna grupa primala 500 mg škrobnih kapsula dva puta dnevno. Sudionici su, osim uzimanja kapsula crnog kima odnosno škrobnih kapsula, slijedili upute pravilne prehrane za bolesnike s bubrežnim kamencima. Rezultati na kraju studije sugeriraju da je crni kim učinkovit u ranim fazama bubrežnih kamenaca., 12 bolesnika (44.4%) iz eksperimentalne grupe je u potpunosti izlučilo svoje kamence dok je u placebo grupi to bio slučaj za 4 pacijenta (15.3%). (Ardakani Movaghati i sur., 2019).

#### **4.2.8. Bezalkoholna masna bolest jetre**

Bezalkoholna masna bolest jetre (NAFLD) trenutno je povezana s povećanim troškovima zdravstvene zaštite te smanjenom kvalitetom života. NAFLD može preći u bezalkoholni steatohepatitis i cirozu ako se ne dijagnosticira i ne liječi. Unatoč opsežnim istraživanjima posljednjih godina, specifično liječenje bolesti još nije utvrđeno da je učinkovito, osim izmjene načina života. Pokazano je da je izmjena načina života u kombinaciji s dodacima prehrani može utjecati povoljno na smanjenje razvoja bolesti. Budući da oksidativni stres ima važnu ulogu u napredovanju NAFLD do hepatocelularnog karcinoma, upotreba antioksidansa za liječenje NAFLD posljednjih je godina u porastu. Timokinon, jedan od najvažnijih sastojaka *N. sativa*, ima protuupalna, imunoprotektivna, ali i antioksidativna svojstva. Upravo timokinon čini *N. sativa* dobrim izborom za prevenciju progresija upale u NAFLD (Darand i sur., 2019).

Cilj kliničkog ispitivanja koje je bilo provedeno 2019. godine bilo je istražiti učinke konzumacije sjemena *N. Sativa* na upalne biomarkere i jetrene značajke NAFLD – a. Ovo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje je obuhvaćalo 50 pacijenata, po 25 u kontrolnoj odnosno eksperimentalnoj grupi, te je trajalo 12 tjedana. Pacijenti su uzimali 4 kapsule koji sadrže ili 500 mg praška sjemenki *N. sativa* (2 g dnevno) ili istu količinu škroba kao placebo. Tjelesna aktivnost bila je procijenjena na početku i na kraju studije korištenjem međunarodnog upitnika tjelesne aktivnosti. Težina, indeks tjelesne mase, opseg kukova i omjer struka i kuka značajno se smanjio u eksperimentalnoj grupi. Smanjenje razine TNF-a (faktor nekroze tumora – alfa) u serumu bilo je značajno više u eksperimentalnoj grupi u odnosu na placebo grupu. Na kraju studije, steatoza jetre i njezin postotak značajno su se smanjili samo u eksperimentalnoj grupi.

Rezultati studije su pokazali da konzumacija sjemenki *N. sativa* od 2 grama dnevno može smanjiti upalne biomarkere u bolesnika s NAFLD. Daljnje studije s različitim dozama se preporučuju kako bi se pronašlo optimalno doziranje (Darand i sur., 2019).

2019. godine provedeno je još jedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje koje je za svoj cilj također imalo istražiti učinke crnog kima na NAFLD. Šezdeset bolesnika primilo je 2,5 ml standardiziranog ulja sjemena *N. sativa* svakih 12 h, a 60 drugih bolesnika primilo je placebo tijekom 3 mjeseca koliko je studija trajala. Na početku i na kraju studije, ultrazvučni stupanj jetrene steatoze i razine triglicerida u krvi, LDL - C (lipoproteinski kolesterol niske gustoće), HDL – C (lipoproteinski kolesterol visoke gustoće), ALT (alanin aminotransferaza), AST (aspartat aminotransferaza), urea u krvi, kreatinin i potpuni broj krvnih stanica, kao i indeks tjelesne mase određeni su u eksperimentalnoj i placebo grupi te uspoređeni. Ulje sjemena *N. sativa* značajno je smanjilo stupanj steatoze jetre i razine ALT, AST, LDL-C i triglicerida te povećalo razinu HDL-C. U ovoj studiji ulje sjemenki *N. sativa* se pokazalo kao sigurno i djelotvorno na steatozu jetre te ozljede i razinu triglicerida u krvi, LDL – C i HDL – C u bolesnika s NAFLD-om (Khonche i sur., 2019).

#### **4.2.9. Dermatitis uzrokovan akutnim zračenjem**

Adjuvantna radioterapija (RT) česta je metoda liječenja za pacijente oboljele od raka dojke. Dermatitis uzrokovan akutnim zračenjem (ARD) je najčešće prijavljivana nuspojava RT – a. ARD dojke općeniti je pojam koji opisuje širok spektar kožnih reakcija koje se mogu znatno razlikovati po težini, toku i prognozi. Unatoč postojanju različitih topikalnih sredstava koja se koriste u prevenciji ARD-a u kliničkoj praksi, smjernice ne podržavaju njihov uporabu. Trenutno su lokalni kortikosteroidi jedini profilaktički lijekovi za koje postoji dovoljno dokaza. Zabrinutost oko nuspojava od dugotrajne uporabe lokalnih kortikosteroida potvrđuju potrebu za daljnjim ispitivanjem učinkovitijih, manje toksičnih sredstava. 2018. godine provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija gdje su ispitanici primali gel *N. sativa* ili placebo. 62 sudionika bila su nasumično podijeljena za primanje 50 grama gela *N. sativa* ili placeba, a 57 od 62 sudionika je dovršilo studiju. Pacijentima je preporučeno nanošenje tankog sloja dodijeljenog gela na područje kože koja se zrači dva puta dnevno najmanje dva sata prije i poslije RT – a. Analizom stupnja toksičnosti na koži RTOG/EORTC (radijacijska terapija – onkološka grupa/europska organizacija za istraživanje i tretman karcinoma) skalom pokazana je značajna



razlika između eksperimentalne grupe koja je primala gel *N. sativa* i placebo grupe u svim tjednima osim u 2. tjednu. Uz to, postojala je značajna razlika između dvije grupe u veličini i težini vlažne deskvamacije u 5. i 6. tjednu. Srednje vrijeme do pojave oštećenja na koži grupe koja je primala gel *N. sativa* bilo je približno 42 dana, a za placebo grupu 40 dana. Nadalje, srednje vrijeme pojave vlažne deskvamacije za eksperimentalnu grupu bilo je približno 37 dana, a za placebo grupu bilo je 33 dana. Srednja ocjena boli koju su imali pacijenti liječeni placebom bila je značajno viša od one u eksperimentalnoj grupi tijekom 3. tjedna. Rezultati ove studije su pokazali da je gel *N. sativa* superiorniji od placeba u prevenciji učestalosti ARD – a i srodnih simptoma. Štoviše, pacijenti liječeni gelom *N. sativa* razvili su ARD i s njim povezane simptome značajno kasnije u usporedbi s pacijentima liječenim placebom (Rafati i sur., 2019).

#### **4.2.10. Dispepsija**

Formulacija na bazi meda *N. sativa* spomenuta je u Tradicionalnim Perzijskim Medicinskim rukopisima za gastrointestinalne simptome kao što su epigastrična bol, nadutost i postprandijalna punina. S obzirom na tradicionalnu uporabu formulacije na bazi meda *N. sativa* i spomenute farmakološke učinke njegovih sastojaka, napravljena je studija imala za cilj procijeniti djelotvornost i sigurnost ulja sjemenki *N. sativa* pomiješanih s medom u liječenju bolesnika s funkcionalnom dispepsijom. Studija je osmišljena kao dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana u kojoj je sudjelovalo 70 pacijenata. Polovica pacijenata je primala 5 ml ulja *N. sativa* dok je druga polovica primala placebo 8 tjedana koliko je trajala studija. Ova studija je pokazala da adjuvantna suplementacija formulacijom *N. sativa* na bazi meda može uzrokovati značajno poboljšanje simptoma kod pacijenata s funkcionalnom dispepsijom koji su primili standardnu terapiju (Mohtashami i sur., 2015).

#### **4.2.11. Hashimoto sindrom**

Hashimotov tireoiditis je autoimuni poremećaj i najčešći je uzrok hipotireoze. Bolest karakteriziraju smanjene koncentracije u serumu trijodotironina (T3) i tiroksina (T4) te povišene koncentracije hormona koji stimulira štitnjaču (TSH). Cilj ove randomizirane, dvostruko slijepa, placebo kontrolirane studije bio je istražiti učinke oralne primjene *N. sativa* na interleukin – 23 (IL – 23), transformirajući faktor rasta  $\beta$  (TGF –  $\beta$ ) i funkciju štitnjače u bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom tijekom 8 tjedana koliko je studija trajala. Četrdeset ispitanika u dobi između 22 i 50 godina, s Hashimotovim tireoiditisom, sudjelovalo je u studiji. Nasumično su podijeljeni ili u

eksperimentalnu skupinu koja je primala prah *N. sativa* ili u kontrolnu skupinu koja je primala placebo jednom dnevno tijekom 8 tjedana. Promjene u koncentracijama IL – 23 u serumu, TGF –  $\beta$ , TSH, T3, T4 i tjelesne težine procijenjene su na početku i nakon ispitivanog razdoblja. Liječenje *crnim kimom* tijekom osam tjedana značajno je smanjilo koncentracije IL – 23 u serumu, TSH i anti – TPO antitijela u bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom. Takve promjene nisu uočene u placebo skupini. U skupini koja je primala crni kim značajno se povećao serumski T3 te je došlo je do značajnog smanjenja tjelesne težine. Studija je pokazala značajno djelovanje crnog kima na smanjenje koncentracija IL – 23 u serumu i smanjenje tjelesne mase u bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom (Tajmiri i sur., 2016).

#### **4.2.12. Antiglikemijski i antilipidni učinak**

Cilj provedene studije bio je utvrditi učinke ulja *N. sativa* na metabolizam glukoze i koncentraciju lipida u bolesnika s dijabetesom tipa 2. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 72 ispitanika. Ispitanici su bili pacijenti u dobi od 30 do 60 godina s dijabetesom tipa 2. Oni su bili nasumično podijeljeni u eksperimentalnu (n=36) i kontrolnu skupinu (n=36) te su primali 1 gram ulja *N. sativa* ili mekane gel kapsule suncokreta 3 puta dnevno tijekom 12 tjedana. Na početku i na kraju studije procijenjen je antropometrijski indeks, unos hrane te biokemijski parametri. Studiju je završilo 67 ispitanika (eksperimentalna n=34, placebo n=33). Nakon 12 tjedana težina i indeks tjelesne mase smanjio se u eksperimentalnoj skupini s obzirom na početnu težinu prije ispitivanja, ali nije bilo značajnih promjena između dvije skupine. Usporedba dviju skupina pokazala je da su se šećer u krvi natašte, glikozilirani hemoglobin, trigliceridi i lipoprotein – kolesterol niske gustoće značajno promijenili u eksperimentalnoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Razina inzulina i inzulinska rezistencija su se smanjili, a lipoproteinski kolesterol visoke gustoće se povećao u eksperimentalnoj skupini. Rezultati studije daju naslutiti da suplementacija uljem *N. sativa* može poboljšati glikemijski status i profil lipida u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Heshmati i sur., 2015).

### 4.3. Sigurnost primjene crnog kima

#### 4.3.1. Toksikološka ispitivanja

U studiji, koja je trajala 28 dana, primjenjivao se suplement *N. sativa* do 1 g/kg što nije rezultiralo promjenama razine jetrenih enzima te nije imalo toksičnih učinaka na funkciju jetre. Također, ispitana je toksičnost *N. sativa* kod miševa i štakora, određivanjem vrijednosti LD<sub>50</sub> (količina agensa koja izaziva smrt kod polovice ispitanih organizama) i ispitivanjem mogućih biokemijskih, hematoloških i histopatoloških promjena. Nisu uočene promjene u razinama ključnih jetrenih enzima, uključujući AST (aspartat aminotransferaza), ALT (alanin aminotransferaza) i GGT (gama – glutamiltransferaza) te histopatološke modifikacije (srce, jetra, bubrezi i gušterača). Međutim, razine kolesterola, triglicerida i glukoze u serumu te broj leukocita i trombocita značajno su se smanjile u usporedbi s kontrolnim vrijednostima, dok su se hematokrit i razine hemoglobina značajno povećale. Rezultati pokazuju da je niska toksičnost *N. sativa* potvrđena visokim vrijednostima LD<sub>50</sub>, ključnom stabilnosti jetrenih enzima te integritetom organa. Stoga postoji širok raspon sigurnosti za terapijske doze *N. sativa*, ali promjene u metabolizmu hemoglobina i padu u broju leukocita i trombocita moraju se uzeti u obzir. Visoke doze *N. sativa* imaju toksične učinke na histološku strukturu bubrega i u manjoj mjeri na jetru. Stoga bi se *N. sativa* trebala primjenjivati u odgovarajućim dozama (Kooti i sur., 2016).

Cilj istraživanja provedenog 2013. godine bio je utvrditi toksični učinak praha sjemenki *N. sativa* na funkciju jetre što je procijenjeno mjerenjem jetrenih enzima i histopatološkim pregledom tkiva jetre. Dvadeset i četiri štakora je bilo nasumično podijeljeno u četiri skupine, uključujući: kontrolu (uzimanje normalne prehrane); nisku dozu (dopunjena s 0,01 g/kg/dan *N. sativa*); normalnu dozu (dopunjene s 0,1 g/kg/dan *N. sativa*) i visoku dozu (dopunjene s 1 g/kg/dan *N. sativa*). Za procjenu toksičnog djelovanja na jetru, mjerenje jetrenih enzima i histološka studija provedeni su na kraju suplementacije. Na kraju ispitivanja nije bilo značajne promjene kod serumskih alanin aminotransferaza (ALT) i aspartat aminotransferaza (AST) između skupina. Histopatološka studija pokazala je minimalne i blage promjene u degeneraciji masti u normalnim i visokim dozama skupina liječenih *N. sativom*. Upala i nekroza su bile odsutne. Studija je pokazala da suplementacija crnim kimom do doze od 1 g/kg tijekom 28 dana nije rezultirala nikakvim promjenama u razini jetrenih enzima i nije djelovala toksično na funkciju jetre (Dollah i sur., 2013).

2018. godine je provedeno ispitivanje toksičnosti mješavine sjemenki *N. sativa* i meda te je uključivalo LD<sub>50</sub>, promjene u tjelesnoj i relativnoj težini organa, broj diferencijalnih leukocita, test funkcije jetre i histopatološku analizu jetre i bubrega. Trideset štakora korišteno je u studiji i tretirano različitim dozama *N. sativa* i meda (100, 500, 1000 i 2000 mg/kg) tijekom 14 dana. Polovica štakora iz svake skupine (n=3) eutanazirana je 14. dana za ispitivanje subakutne toksičnosti kako bi se dobila relativna težina organa, hematologija, test funkcije jetre i analiza histopatologije. Druga polovica životinja iz svake skupine (n=3) držana je još 14 dana bez ikakvog liječenja za odgođeno ispitivanje toksičnosti. Nije uočena smrtnost u svim skupinama doziranja, dok je vrijednost LD<sub>50</sub> procijenjena na više od 2000 mg/kg. Nisu uočene značajne promjene u težini životinjskog tijela, diferencijalnim leukocitima i relativnoj težini organa u svim skupinama liječenja u usporedbi s kontrolom za subakutne i odgođene studije toksičnosti. Međutim, razine enzima asparat aminotransferaze značajno padaju u dozi 500 i 2000 mg/kg u razdoblju oporavka, što ukazuje na odgođeni hepatoprotektivni učinak smjese. Histopatološka analiza jetre i bubrega nije potvrdila abnormalnosti u staničnoj morfologiji. Ova studija jasno pokazuje da je smjesa *N. sativa* i meda nije pokazala toksični učinak (Wong i sur., 2018).

#### **4.3.2. Nuspojave**

Sjemenke *N. sativa* karakterizira vrlo nizak stupanj toksičnosti. Nakon topikalne uporabe zabilježena su dva slučaja kontaktnog dermatitisa kod dvije osobe (Ali i Blunden, 2003). Nema dovoljno pouzdanih informacija da bi se znalo jesu li doze koje se uobičajeno koriste sigurne kada se primjenjuju dulje od 3 mjeseca. Crni kim, kada se koristi oralno, može uzrokovati alergijske osipe kod nekih ljudi. Također može uzrokovati želučane tegobe, povraćanje ili zatvor. Ulje crnog kima, kada se koristi topikalno, može uzrokovati alergijske osipe kod nekih ljudi ([www.webmd.com](http://www.webmd.com)).

#### **4.3.3. Primjena u djece, adolescenata, trudnica i dojilja**

Sjemenke crnog kima su sigurne u malim količinama kao začim tijekom trudnoće. No, uzimanje nije preporučljivo. Crni kim može usporiti ili zaustaviti kontrakciju maternice. Nema dovoljno pouzdanih informacija da bi se znalo da li je crni kim siguran za korištenje tijekom dojenja stoga se ne preporučuje njegovo korištenje niti tijekom dojenja niti tijekom trudnoće. Ulje crnog kima se ne preporučuje djeci mlađoj od 3 godine ([www.webmd.com](http://www.webmd.com)).

#### **4.4. Preparati sa crnim kimom u Republici Hrvatskoj**

U Republici Hrvatskoj crni kim se koristi kao začin i kao dodatak prehrani. Sjemenke crnog kima se koriste kao začin. Koriste se za pripremu jela od povrća, dekoriranje i aromatiziranje salata, kao i za dekoraciju kruha i jela od riže. Mljeveni crni kim i med su izvrstan odabir za osobe koje ne preferiraju gorke okuse. Med u velikoj mjeri ublažava gorak okus sjemenki crnog kima. Preporuka je sjemenke tostirati prije upotrebe, a može ih se konzumirati cijele ili mljevene. Sjemenke crnog kima se mogu dodati u žitarice, salate, kruh, juhe, jogurt ili bilo koja druga jela. Dnevno je dovoljno konzumirati jednu čajnu žličicu ovih sjemenki. Sjemenke se trebaju čuvati na suhom i tamnom mjestu ([www.tvornicazdravehrane.com](http://www.tvornicazdravehrane.com)).

Brašno crnog kima dobiveno je prešanjem sjemenki crnog kima. Brašno crnog kima se uvrštava u zdravi nekuhani obrok. Brašno je bogato vlaknima stoga ga je preporučljivo konzumirati s puno tekućine. Energetska vrijednost brašna crnog kima na 100 grama je 434 kcal ([webljekarna.vasezdravlje.com](http://webljekarna.vasezdravlje.com)).

Na tržištu Republike Hrvatske može se pronaći medena krema s dodatkom crnog kima koja uz cvjetni med te crni kim sadrži i vitamine B kompleksa, vitamin C, kalcij, bakar, željezo, magnezij, fosfor, kalij, natrij, cink, mangan i selen (slika 4). Energetska vrijednost medene kreme s dodatkom crnog kima na 100 grama je 304 kcal. Medene se kreme koriste kao poslastice koje se mogu jesti kao namaz za kruh ili peciva ([webljekarna.vasezdravlje.com](http://webljekarna.vasezdravlje.com)).

Ulje crnog kima te kapsule s uljem su opisani kao dodaci prehrani. Ulje crnog kima dobiva se hladnim tiještenjem sjemenki crnog kima (slika 5). Sadrži oko 70% nezasićenih masnih kiselina, vrijednih sastojaka topljivih u mastima (steroli i vitamin E), uz prosječno 1% eteričnog ulja crnog kima. Dnevna doza za odrasle iznosi 15 mililitara ulja crnog kima, dok kod djece starije od 3 godine, dnevna doza iznosi 5 mililitara ulja crnog kima. Odrasli upotrebljavaju jednu čajnu žličicu crnog kima nakon obroka tri puta dnevno. Također mogu pomiješati ulje sa sokom ili medom. Djeca od 3 godine upotrebljavaju pola čajne žličice crnog kima nakon obroka dva puta dnevno uz sok ili med ([ljekarna-pablo.hr](http://ljekarna-pablo.hr)).

Kapsule s uljem crnog kima sadrže hladno prešano ulje sjemenki crnog kima, želatinu, tvar za zadržavanje vlage, glicerol te vodu (slika 6). Preporučuje se upotrebljavati jednu kapsulu tri puta dnevno. Kapsule mogu koristiti i djeca od treće godine starosti, uzimajući jednu kapsulu dnevno nakon obroka ([ljekarna-pablo.hr](http://ljekarna-pablo.hr)).

Mast crnog kima sadrži hladna prešana ulja crnog kima i noćurka koja su bogata višestruko nezasićenim masnim kiselinama (slika 7). Mast sadrži i ekstrakte nevena i zobi koji potiču izmjenu tvari u stanicama kože, smiruju intenzitet upala i potiču obnavljanje kože. Nanosi se na kožu nekoliko puta na dan. Ne preporučuje se uzimanje pripravka osobama alergičnima na neven i zob ([webljekarna.vasezdravlje.com](http://webljekarna.vasezdravlje.com)). Mast crnog kima je samo za vanjsku primjenu za sve tipove kože. i povoljno djeluje na oštećenje kože, ekceme, ožiljke i fibroze. Ulje crnog kima povoljno djeluje na gljivična oboljenja kože te na suhu i ljuskavu kožu. Smatra se da ulje crnog kima sprječava nastajanje bora, a postojeće bore da smanjuje svakodnevnom upotrebom, a kožu čini mladalačkom, elastičnom i mekom. Također mast crnog kima može pomoći i kod brojnih drugih kožnih problema poput strija, ožiljaka, psorijaze, akni, crvenila, seboreičnog dermatitisa, lišajeva te staračkih pjega ([lavandamia.hr](http://lavandamia.hr)).



Slika 4. Medena krema s dodatkom crnog kima ([webljekarna.vasezdravlje.com](http://webljekarna.vasezdravlje.com))



Slika 5. Ulje crnog kima (ljekarna-pablo.hr)



Slika 6. Kapsule s uljem crnog kima (ljekarna-pablo.hr)



Slika 7. Crni kim mast (webljekarna.vasezdravlje.com)



## 5. ZAKLJUČAK

Crni kim (*N. sativa* L.) se već tisućljećima koristi kao ljekovita i začinska biljka te u zadnje vrijeme pobuđuje sve veći interes znanstvenika. Sjemenke *N. sativa* sadrže brojne bioaktivne sastavnice poput alkaloida,  $\alpha$  – hederina, pentacikličkih triterpena, saponina i masti no najvažniji za djelovanje su timokinon, ditimokinon te timol.

Sjemenke crnog kima su se pokazale učinkovitima u terapiji alergijskog rinitisa olakšavajući simptome bolesti. Također *N. sativa* djeluje protektivno na pluća što je i potvrđeno kliničkim ispitivanjima koja su pokazala da se crni kim može koristiti u kontroli astme te čak i poboljšati plućnu funkciju. Novija klinička istraživanja pokazala su potencijal crnog kima u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti poboljšavajući mnoge parametre povezane izravno s nastankom i razvojem bolesti.

Crni kim se pokazao učinkovit kod mnogih drugih zdravstvenih tegoba poput bubrežnih kamenaca, osteoartritisa, akni vulgaris, pretilosti, dermatitisa, bezalkoholne masne bolesti jetre, dispepsije, Hashimoto sindroma, anksioznosti, dijabetesa i povišenih lipida.

Uprkos brojnim kliničkim studijama, crni kim još uvijek nema osnove za registraciju u kategoriji biljnog lijeka već se na tržištu nalazi isključivo u dodacima prehrani i kao začin. Stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se razjasnili mehanizmi djelovanja i osigurala dovoljna količina dokaza o sigurnosti i djelotvornosti crnog kima za kliničku primjenu.

## 6. LITERATURA

Abidi A, Robbe A, Kourda N, Ben Khamsa S, Legrand A. *Nigella sativa*, a traditional Tunisian herbal medicine, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in a rat model. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90, 626-637.

Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, Damanhoury ZA, Anwar F. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2013, 3(5), 337–352.

Al-Azzawi MA, AboZaid M, Latif Ibrahim RA, Sakr MA. Therapeutic effects of black seed oil supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled double blind clinical trial. *Heliyon*, 2020, 6(8), p. e04711.

Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res*, 2003, 17(4), 299–305.

Aljabre SH, Randhawa MA, Akhtar N, Alakloby OM, Alqurashi AM, Aldossary A. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharm*, 2005, 101(1–3), 116–119.

Anlar HG, Bacanlı M. Pathology: oxidative stress and dietary antioxidants. Thymoquinone: the active compound of black seed (*Nigella sativa*). Preedy VR, urednik, San Diego, CA: Elsevier, 2020, str. 369–378.

Ardakani Movaghati MR, Yousefi M, Saghebi SA, Sadeghi Vazin M, Iraj A, Mosavat SH. Efficacy of black seed (*Nigella sativa* L.) on kidney stone dissolution: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytother Res*, 2019, 33(5), 1404–1412.

Azizi F, Ghorat F, Rakhshani MH, Rad M. Comparison of the effect of topical use of *Nigella Sativa* oil and diclofenac gel on osteoarthritis pain in older people: A randomized, double-blind, clinical trial. *J Herb Med*, 2019, 16, 100259.

Bakathir HA, Abbas NA. Detection of the antibacterial effect of *Nigella sativa* ground seeds with water. *Afr J Tradit Compl Altern Med*, 2011, 8(2), 159–164.

Balaha MF, Tanaka H, Yamashita H, Abdel Rahman MN, Inagaki N. Oral *Nigella sativa* oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2), 224–231.

Bitá A, Rosu AF, Calina D, Rosu L, Zlatian O, Dindere C, et al. et al. An alternative treatment for *Candida* infections with *Nigella sativa* extracts. *Eur J Hosp Pharm*, 2012, 19, 162.

Black seed, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-901/black-seed>, pristupljeno 14.07.2021.

Boskabady MH, Mohsenpoor N, Takaloo L. Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*, 2010, 17(10), 707-713.

Bourgou, S., Ksouri, R., Bellila, A., Skandrani, I., Falleh, H., Marzouk, B. Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *C R Biol*, 2008, 331(1), 48–55.

Brinckmann J, Engels G. *Nigella*: *Nigella sativa*: Family Ranunculaceae. *Amer Bot Counc*, 2017, 114, 8-16.

Chaieb K, Kouidhi B, Jrah H, Mahdouani K, Bakhrouf A. Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation. *BMC Compl Altern Med*, 2011, 11:29.

Crni kim, 2015., <https://www.plantea.com.hr/crni-kim/>, pristupljeno 28.5.2021.

Crni kim brašno, <https://webljekarna.vasezdravlje.com/hrana/crni-kim-brasno>, pristupljeno 1.6.2021.

Darand D, Darabi Z, Yari Z, Saadati S, Hedayati M, Khoncheh A, Hosseini-Ahangar B, Alavian SM, Hekmatdoost A. *Nigella sativa* and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Complement Ther Med*, 2019, 44, 204-209.

Dithymoquinone, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/398941>, pristupljeno 10.7.2021.

Dollah MA, Parhizkar S, Latiff LA, Bin Hassan MH. Toxicity effect of *nigella sativa* on the liver function of rats. *Adv Pharm Bull*, 2013, 3(1), 97–102.

Dong J, Liang Q, Niu Y, Jiang S, Zhou L, Wang J, Ma C, Kang W. Effects of *Nigella sativa* seed polysaccharides on type 2 diabetic mice and gut microbiota. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159, 725-738.

El-Far AH, Korshom MA, Mandour AA, El-Bessoumy AA, El-Sayed YS. Hepatoprotective efficacy of *Nigella sativa* seeds dietary supplementation against lead acetate-induced oxidative damage in rabbit – Purification and characterization of glutathione peroxidase. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89, 711-718.

Elibol B, Beker M, Terzioglu-Usak S, Dalli T, Kilic U. Thymoquinone administration ameliorates Alzheimer's disease-like phenotype by promoting cell survival in the hippocampus of amyloid beta1–42 infused rat model. *Phytomedicine*, 2020, 79, 153324.

El Shenawy NS, Soliman MF, Reyad SI. The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and *Nigella sativa* as anti-schistosomiasis agents in mice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2008, 50(1), 29–36.

Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y, Takewaki Y. Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster. *Res Vet Sci*, 2002, 73(3), 279-282.

Gharby S, Harhar H, Guillaume D, Roudani A, Boulbaroud S, Ibrahimi M, Ahmad M, Sultana S, Hadda TB, Chafchaoui-Moussaoui I, Charrouf Z. Chemical investigation of *Nigella sativa* L. seed oil produced in Morocco. *J Saudi Soc Agric Sci*, 2015, 14, 172-177.

Hadi NA, Ashor AW. *Nigella sativa* oil lotion 20% vs. benzoyl peroxide lotion 5% in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *Iraqi Postgrad Med J*, 2010, 9(4), 371-376.

Hannan A, Saleem S, Chaudhary S, Barka M, Arshad MU. Anti-bacterial activity of *Nigella sativa* against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2008, 20(3), 72-74.

Heshmati J, Namazi N, Memarzadeh MR, Taghizadeh M, Kolaheer F. *Nigella sativa* oil affects glucose metabolism and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Res Int*, 2015, 70, 87-93.

Horvat D. Ukrasna vrijednost, urod i kakvoća sjemena vrsta *Nigella damascena* L. i *Nigella sativa* L. u različitim uvjetima uzgoja. Doktorski rad. Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet, 2017.

Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine*, 2004, 11(1), 56-64.

Kanter M. Effects of *Nigella sativa* seed extract on ameliorating lung tissue damage in rats after experimental pulmonary aspirations. *Acta Histochem*, 2009, 111(5), 393-403.

Kemal-Aldin A, Anderson R. A multivariate study of the correlation between tocopherol content and fatty acid composition in vegetable oils. *J Am Oil Chem Soc*, 1997, 74, 375-380.

Khan A, Afzal M. Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacology*, 2016, 24(2), 67-79.

Khan A, Chen HC, Tania M, Zhang DZ. Anticancer Activities of *Nigella sativa* (Black Cumin). *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2011, 8(5S), 226–232.

Khare CP. Encyclopedia of Indian medicinal plants. *New York: Springes – Verlag, Berlin Heidelberg*, 2004.

Khonche A, Huseini HF, Gholamian M, Mohtashami R, Nabati F, Kianbakht S. Standardized *Nigella sativa* seed oil ameliorates hepatic steatosis, aminotransferase and lipid levels in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol*, 2019, 234, 106-111.

Kooti W, Hasanzadeh-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chin J Nat Med*, 2016, 14(10), 732-745.

Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, Qutub M, Pushparaj PN, Heinrich M. *Nigella sativa* Supplementation Improves Asthma Control and Biomarkers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: *Nigella sativa* in asthma. *Phytother Res*, 2017, 31(3), 403–409.

Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol*, 2002, 79(1), 1–11.

Mast crnog kima, <https://lavandamia.hr/biofarm-mast-crnog-kima-50ml-proizvod-2857/>, pristupljeno 1.6.2021.

Medena krema crni kim, <https://webljekarna.vasezdravlje.com/hrana/medena-krema-crni-kim>, pristupljeno 1.6.2021.

Mohamed AM, Metwally NM, Mahmoud SS. *Nigella sativa* seeds against *Schistosoma mansoni* different stages. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005, 100(2), 205–211.

Mohtashami R, Fallah Huseini H, Heydari M, Amini M, Sadeqhi Z, Ghaznavi H, Mehrzadi S. Efficacy and safety of honey based formulation of *Nigella sativa* seed oil in functional dyspepsia: A double blind randomized controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175, 147-152.

Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol*, 2000, 49(1), 63–74.

Mostafa TM, Hegazy SK, Elnaidany SS, Shehabeldin WA, Sawan ES. *Nigella sativa* as a promising intervention for metabolic and inflammatory disorders in obese prediabetic subjects: A comparative study of *Nigella sativa* versus both lifestyle modification and metformin. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(7), 107947.

Natura line Crni kim mast, <https://webljekarna.vasezdravlje.com/ljuskava-i-gruba-koza/natura-line-crni-kim-mast>, pristupljeno 1.6.2021.

*Nigella* -American botanical council, <http://herbalgram.org/resources/herbalgram/issues/114/table-of-contents/hg114-herbprofile/>, pristupljeno 28.5.2021.

Nikakhlagh S, Rahim F, Nejad Aryania FH, Syahpoush A, Ghafouryan Brougerdnya M, Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol*, 2011, 32(5), 402–407.

Nutrigold sjemenke crnog kima, <https://www.tvornicazdravehrane.com/crni-kim-sjemenke-500g-nutrigold-proizvod-19231/>, pristupljeno 1.6.2021.

Oleotherapy Crni kim 50 kapsula, <https://ljekarna-pablo.hr/kemig-oleotulje-crni-kim-kapsa50-proizvod-1976/>, pristupljeno 1.6.2021.

Oleotherapy Ulje crnog kima 100 ml, <https://ljekarna-pablo.hr/kemig-oleotulje-crni-kim-hltjest100ml-proizvod-1968/>, pristupljeno 1.6.2021.

Oysu C, Tosun A, Yilmaz HB, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Karaaslan A. Topical *Nigella Sativa* for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx*, 2014, 41(3), 269-272.

Perveen T, Haider S, Kanwal S, Haleem DJ. Repeated administration of *Nigella sativa* decreases 5-HTturnover and produces anxiolytic effects in rats. *Pak J Pharm Sci*, 2009, 22(2), 139–144.

Pitoma crnjika, [https://hr.wikipedia.org/wiki/Pitoma\\_crnjika](https://hr.wikipedia.org/wiki/Pitoma_crnjika), pristupljeno 28.5.2021.

Radad K, Hassanein K, Al-Shraim M, Moldzio R, Rausch WD. Thymoquinone ameliorates lead-induced brain damage in Sprague Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol*, 2014, 66(1), 13-17.

Rafati M, Ghasemi A, Saeedi M, Habibi E, Salehifar E, Mosazadeh M, Maham M. *Nigella sativa* L. for prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Complement Ther Med*, 2019, 47, 102205.

Saleem U, Ahmad B, Rehman K, Mahmood S, Alam M, Erum A. Nephro-protective effect of vitamin C and *Nigella sativa* oil on gentamicin associated nephrotoxicity in rabbits. *Pak J Pharm Sci*, 2012, 25(4), 727–730.

Safi S, Razmpoosh E, Fallahzadeh H, Mazaheri M, Abdollahi N, Nazari M, Nadjarzadeh A, Salehi-Abargouei A. The effect of *Nigella sativa* on appetite, anthropometric and body composition indices among overweight and obese women: A crossover, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Complement Ther Med*, 2021, 57, 102653.

Soleymani S, Zargaran A, Farzaei MH, Iranpanah A, Heydarpour F, Najafi F, Rahimi R. The effect of a hydrogel made by *Nigella sativa* L. on acne vulgaris: A randomized double-blind clinical trial. *Phytother Res*, 2020, 34(11), 3052–3062.



Sultana S, Asif HM, Akhtar N, Iqbal A, Nazar H, Rehman RU. *Nigella sativa*: Monograph. *J Pharmacogn and Phytochem*, 2015, 4(4), 103-106.

Tajmiri S, Farhangi MA, Dehghan, P. *Nigella Sativa* treatment and serum concentrations of thyroid hormones, transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and interleukin 23 (IL-23) in patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Eur J Integr Med*, 2016, 8(4), 576–580.

Thymol, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/thymol>, pristupljeno 10.7.2021.

Thymoquinone, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10281>, pristupljeno 10.7.2021.

Tuna HI, Babadag B, Ozkaraman A, Alparslan GB. Investigation of the effect of black cumin oil on pain in osteoarthritis geriatric individuals. *Complement Ther Clin Pract*, 2018, 31, 290-294.

Wong P, Assaw S, Lokman MA, Suhaimin N, Yusof, HM. Sub-acute toxicity of black seed (*Nigella sativa*) and honey mixture. *Malays Appl Biol*, 2018, 47(6), 11–18.

Woo CC, Loo SY, Gee V, Yap CW, Sethi G, Kumar AP, et al. et al. Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR- $\gamma$  pathway. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(5), 464–475.

Yildiz F, Coban S, Terzi A, Ates M, Aksoy N, Cakir H, et al. et al. *Nigella sativa* relieves the deleterious effects of ischemia reperfusion injury on liver. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(33), 5204–5209.

## 6. SAŽETAK/SUMMARY

Sjemenke crnog kima *Nigella sativa*, L. se već dugi niz godina upotrebljavaju u tradicionalnoj medicini. Provedena preklinička i klinička ispitivanja ukazuju na terapijski potencijal crnog kima koji se pripisuje njegovim antikarcinogenim, antimikrobnim i antioksidativnim učincima te mnogobrojnim protektivnim djelovanjima na organe našeg sustava. Crni kim se pokazao korisnim kod tegoba dišnog sustava, atopijskog dermatitisa, pretilosti, anksioznosti, osteoartritisa, akni vulgaris, jetrenih i želučanih tegoba te mnogih drugih. Za spomenute, kao i za druge indikacije još uvijek nije postignuta zadovoljavajuća razina kliničkih dokaza, tako da u zemljama Europske unije pripravci crnog kima nisu registrirani kao biljni lijekovi, nego samo kao dodaci prehrani. Danas se preparati crnog kima mogu naći u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama, a najčešće dolaze u obliku ulja, kapsula i masti.

Black cumin seeds *Nigella sativa*, L. have been used in traditional medicine for many years. Pre-clinical and clinical studies have been conducted to indicate the therapeutic potential of black cumin attributed to its anticarcinogenic, antimicrobial and antioxidant effects and numerous protection effects on the organs of our system. Black cumin has proven useful in respiratory problems, atopic dermatitis, obesity, anxiety, osteoarthritis, acne vulgaris, liver and stomach difficulties and many others. For mentioned, as well as for other indications, a satisfactory level of clinical evidence has not yet been achieved, so in the countries of the European Union, black cumin preparations are not registered as herbal medicines, but only as dietary supplements. Today, black cumin preparations can be found in pharmacies and specialized stores, mostly in the form of oils, capsules and ointments.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakognoziju  
Trg Marka Marulića 20/II, 10000, Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### FITOTERAPIJSKI POTENCIJAL CRNOG KIMA (*Nigella sativa* L.)

Matea Biruš

#### SAŽETAK

Sjemenke crnog kima *Nigella sativa*, L. se već dugi niz godina upotrebljavaju u tradicionalnoj medicini. Provedena pretklinička i klinička ispitivanja ukazuju na terapijski potencijal crnog kima koji se pripisuje njegovim antikarcinogenim, antimikrobnim i antioksidativnim učincima te mnogobrojnim protektivnim djelovanjima na organe našeg sustava. Crni kim se pokazao korisnim kod tegoba dišnog sustava, atopijskog dermatitisa, pretilosti, anksioznosti, osteoartritisa, akni vulgaris, jetrenih i želučanih tegoba te mnogih drugih. Za spomenute, kao i za druge indikacije još uvijek nije postignuta zadovoljavajuća razina kliničkih dokaza, tako da u zemljama Europske unije pripravci crnog kima nisu registrirani kao biljni lijekovi, nego samo kao dodaci prehrani. Danas se preparati crnog kima mogu naći u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama, a najčešće dolaze u obliku ulja, kapsula i masti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 45 stranica, 7 grafičkih prikaza i 69 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Crni kim, *Nigella sativa*, timokinon, alergijski rinitis, astma

Mentor: **Dr. sc. Maja Bival Štefan**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Bival Štefan**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Biljana Blažeković**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Jasna Jablan**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department Pharmacognosy  
Trg Marka Marulića 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

### PHYTOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF BLACK CUMIN (*Nigella sativa* L.)

**Matea Biruš**

#### SUMMARY

Black cumin seeds *Nigella sativa*, L. have been used in traditional medicine for many years. Pre-clinical and clinical studies have been conducted to indicate the therapeutic potential of black cumin attributed to its anticarcinogenic, antimicrobial and antioxidant effects and numerous protection effects on the organs of our system. Black cumin has proven useful in respiratory problems, atopic dermatitis, obesity, anxiety, osteoarthritis, acne vulgaris, liver and stomach difficulties and many others. For mentioned, as well as for other indications, a satisfactory level of clinical evidence has not yet been achieved, so in the countries of the European Union, black cumin preparations are not registered as herbal medicines, but only as dietary supplements. Today, black cumin preparations can be found in pharmacies and specialized stores, mostly in the form of oils, capsules and ointments.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 45 pages, 7 figures and 69 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Black cumin, *Nigella sativa*, thymoquinone, allergic rhinitis, asthma

Mentor: **Maja Bival Štefan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Bival Štefan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Biljana Blažeković, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Jasna Jablan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2021.