

## **PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BIJI JINTEN HITAM TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 PADA PEROKOK AKTIF SEHAT**

**Arif Santoso<sup>1,3</sup>, Akrom<sup>1\*</sup>, Laela Hayu Nuraini<sup>1</sup>, Titiek Hidayati<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universitas Ahmad Dahlan, Jl. Prof. DR. Soepomo Sh, Warungboto Yogyakarta,  
55164,Indonesia

<sup>2</sup>Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Jl. Brawijaya, Geblagan, Tamantirto,  
Kasihani Bantul Yogyakarta 5518,Indonesia

<sup>3</sup>STIKES Karya Putra Bangsa, Jl. Raya Tulungagung-Blitar Km 04 Sumber  
Gempol, Tulungagung, 66291,Indonesia

\*Email<sup>1</sup>: [akrom@pharm.uad.ac.id](mailto:akrom@pharm.uad.ac.id)

Email<sup>2</sup>: [hidayatikumy@yahoo.co.id](mailto:hidayatikumy@yahoo.co.id)

Artikel diterima: 4 Januari 2022; Disetujui: 11 Maret 2022

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v7i1.861>

### **ABSTRAK**

Paparan asap rokok menyebabkan stres oksidatif seluler dan merupakan kunci terjadinya proses inflamasi pada paru-paru. Minyak biji jintan hitam (MBJH) adalah salah satu obat tradisional yang terbukti memiliki kandungan zat aktif timoquinon, nigelon dan negelin yang memiliki efek sebagai antioksidan dan imunomodulator. *Interleukin-6* (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi dan sitokin multifungsi yang sangat penting untuk mengetahui respon imun, kelangsungan hidup sel, apoptosis dan proliferasi serta merupakan agen protumorigenik di banyak kanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar IL-6 pada perokok aktif sehat setelah diberikan MBJH (Minyak Biji Jintan Hitam) dengan dosis 0,5 ml/kapsul. *Design* penelitian yang digunakan yaitu *Randomized Controlled Trial (RCT) single blind*. Sebanyak 39 partisipan sehat perokok aktif sehat dibagi menjadi 4 kelompok yaitu Kelompok 1 diberikan plasebo 3x1 kapsul/hari, kelompok 2 diberikan MBJH 3x1 kapsul/hari, kelompok 3 diberikan MBJH 3x2 kapsul/hari dan kelompok 4 diberikan MBJH 3x3 kapsul/hari. Intervensi plasebo dan MBJH diberikan selama 30 hari. Analisis statistik yang diperoleh menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna rata-rata kadar IL-6 antara kelompok perlakuan dengan kelompok placebo dengan nilai  $p > 0,05$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan MBJH selama 30 hari dapat menurunkan kadar rata-rata Interleukin-6 tetapi tidak signifikan pada perokok aktif sehat.

**Kata kunci:** Minyak Biji Jinten Hitam, Perokok Aktif Sehat, IL-6, Uji Klinik Fase I, RCT

### **ABSTRACT**

*Exposure to cigarette smoke causes cellular oxidative stress and is the key to the inflammatory process in the lungs. Black cumin seed oil (MBJH) is one of the traditional medicines that is proven to contain the active substances timoquinone,*

*nigelon and negelin which have antioxidant and immunomodulatory effects. Interleukin-6 (IL-6) is a proinflammatory cytokine and a multifunctional cytokine that is very important for determining the immune response, cell survival, apoptosis and proliferation and is a protumorigenic agent in many cancers. The purpose of this study was to determine the levels of IL-6 in healthy active smokers after being given MBJH at a dose of 0.5 ml/capsule. The research design used was a single blind Randomized Controlled Trial (RCT). A total of 39 healthy healthy active smokers were divided into 4 groups: Group 1 was given a placebo 3x1 capsules/day, group 2 was given MBJH 3x1 capsules/day, group 3 was given MBJH 3x2 capsules/day and group 4 was given MBJH 3x3 capsules/day. The placebo and MBJH interventions were administered for 30 days. Statistical analysis obtained showed that there was no significant difference in the mean levels of IL-6 between the treatment group and the placebo group with  $p > 0.05$ . The results showed that the use of MBJH for 30 days can reduce the average level of Interleukin-6 but not significantly in healthy active smokers.*

**Keywords:** *Black Cumin seed oil, healthy Active smokers, IL-6, Phase 1 Clinical Trial, RCT*

## **PENDAHULUAN**

Merokok adalah salah satu kecanduan yang paling umum zaman modern yang dapat menyebabkan kerusakan fungsi organ pada tubuh manusia. Kandungan rokok diantaranya nikotin memiliki sifat racun bagi saraf dan juga membuat seseorang menjadi rileks dan tenang, gas karbon monoksida (CO) dan tar yang bersifat karsinogen, sehingga dapat menyebabkan iritasi, stress oksidatif, inflamasi dan kanker pada saluran pernapasan bagi seorang perokok aktif sehat (Aji *et al.*, 2015). Asap rokok mengandung banyak oksidan yang memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan berbagai

biomolekul menyebabkan efek samping biologis yang merugikan seperti DNA, RNA, Lipid, asam amino, protein, antioksidan dan berbagai molekul endogen disintesis secara biologis seperti glutathione dan  $\alpha$ -1-antiprotease (Tapia *et al.*, 2019). Senyawa yang bersifat immunosupresif seperti 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ ) antrasen (DMBA) dapat melemahkan sistem imun. Senyawa 7,12-dimetilbenz ( $\alpha$ ) antrasen (DMBA) adalah zat kimia yang banyak terdapat di dalam asap rokok yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH), dikenal bersifat mutagenik, teratogenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif (Hidayati *et al.*,

2019).

Asap rokok yang memicu pembentukan radikal bebas tinggi yang masuk kedalam tubuh disebabkan bahan baku rokok seperti tar, nikotin, DMBA dan karbon monoksida merupakan toksik utama pembentuk radikal bebas, beberapa jenis radikal bebas yang terkandung di dalam asap rokok yaitu Hidroperoksida,  $CO_2$ , C, Peroxy,  $O_2$ , CuOX, CuGeO<sub>3</sub> (Aula, 2013). Komponen gas yang terdapat pada rokok atau yang sering dikenal dengan istilah *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas yang apabila jumlahnya berlebihan akan menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif ini terjadi dikarenakan sifat ROS yang sangat reaktif di dalam tubuh sehingga mampu memicu terjadinya perubahan berbagai molekul seperti DNA, protein dan lipid (Susantiningih, 2015). Tar, nikotin, karbon monoksida (CO) dan DMBA merupakan toksik utama yang dapat membentuk radikal bebas dan telah dikaitkan dengan pengaruhnya pada reseptor nikotik asetilkolin yang ditemukan di makrofag, T- sel dan sel B yang akan memengaruhi

produksi IL-6 (Arnson, Shoenfeld and Amital, 2010). Sumber radikal bebas menyebabkan stress oksidatif yang akan mengaktifkan sel Kupffer jika berikatan dengan CD14 dan TLR4, sehingga menghasilkan superoksida melalui enzim NADPH oksidase. Superoksida akan menyebabkan pengaktifan NF-κB sehingga terjadi peningkatan produksi IL-6 (Wheeler, 2004).

Paparan asap rokok menyebabkan stress oksidatif seluler dan merupakan kunci terjadinya proses inflamasi pada paru-paru seperti merangsang mediator inflamasi *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Interferon* (IFN  $\gamma$ ), *Tumor necrosis factor-alfa* (TNF- $\alpha$ ), dan meningkatkan sensitivitas faktor transkripsi redoks (*Nuclear factor-kappa Beta*) NF-κB dan AP-1 (Rahman, 2003). Stress oksidatif dapat meningkatkan ekspresi gen NF-κB pada aktivitas pengikatan DNA. NF-κB merupakan faktor transkripsi penting yang mengatur banyak sitokin, termasuk sitokin IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MIP-1, MCP-1 serta mengatur banyak gen inflamasi yang di ekspresikan oleh paparan asap rokok

(Li, He & Wang *et al.*, 2009). Interleukin-6 adalah sitokin multifungsi yang penting untuk respon imun, kelangsungan hidup sel, apoptosis, antiinflamasi dan proliferasi (Kishimoto *et al.*, 2005). IL-6 juga bisa mengaktifkan mutasi pada *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) sehingga mengakibatkan aktivasi STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*) konstitutive pada kanker paru (Gao *et al.*, 2007). IL-6 yang merupakan sitokin proinflamasi, akan merangsang hati untuk mensintesis dan melepas sejumlah protein plasma seperti protein fase akut antara lain CRP (*C-Reactive Protein*) yang dapat meningkat 1000 kali, MBL (*Mannan Binding Lectin*) dan SAP (*Serum Amyloid Protein*) (Baratawidjaja *et al.*, 2014).

Minyak biji jintan hitam (MBJH) adalah salah satu obat tradisional yang terbukti memiliki khasiat dan keamanan. Minyak biji jintan hitam banyak terdapat kandungan asam lemak tak jenuh yaitu asam linoleat dan linoleat serta minyak atsiri dengan zat aktif timokuinon, nigelon dan negelin

(Akrom *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian diperoleh bahwa pemberian MBJH memiliki efek sebagai antioksidan, kemopreventif dan imunomodulator (Akrom, 2015). Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai kadar IL-6 pada perokok aktif sehat yang diberikan kapsul MBJH selama 30 hari.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eskperimental post test dengan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT) *single-blind*. Calon subjek penelitian yang menyatakan bersedia sebagai partisipan setelah mengisi dan menyetujui *Inform Concern*, sebelum ditempatkan secara acak kedalam masing-masing kelompok. Subjek penelitian ini adalah perokok aktif yang sudah dinyatakan sehat oleh dokter dengan bukti surat keterangan sehat dari Puskesmas Jetis 1 Bantul, tidak ada keluhan sakit sebelum menjadi partisipan dan terakhir calon partisipan harus lolos dari pemeriksaan laboratorium dan tanda-tanda vital seperti Tekanan darah, nadi, lingkaran pinggang, dan berat

badan ideal. Calon partisipan yang bersedia menjadi partisipan dengan kriteria umur lebih dari 18 tahun sebanyak 60 orang. partisipan yang dijadikan subjek penelitian memiliki kebiasaan merokok rata-rata selama 18 tahun dengan jumlah rokok yang di konsumsi sebanyak 10 batang/hari.

Pada kelompok perlakuan diberikan MBJH dengan masing-masing dosis 3x1 kapsul/hari, 3x2 kapsul/hari dan 3x3 kapsul/hari sedangkan untuk dosis 1 kapsul MBJH adalah 0,5 ml/hari. Para peneliti menerapkan prinsip-prinsip praktik klinis yang baik untuk studi pada manusia, menurut deklarasi Helsinki. Penelitian ini juga telah mendapat persetujuan etik dari komisi etik penelitian, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dengan surat izin etik nomor No. 166/EP-FKIK-UMY/V/2019.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Dari hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium diperoleh 44 partisipan perokok aktif sehat yang memenuhi kriteria inklusi dari total 60 orang. Sebanyak 44 partisipan perokok aktif

sehat yang memenuhi persyaratan penelitian dibagi kedalam 1 kelompok placebo dan 3 kelompok perlakuan secara acak. Diperoleh partisipan untuk kelompok placebo sebanyak 11 orang dan kelompok perlakuan sebanyak 33 orang. Didalam perjalanan penelitian untuk kelompok placebo terdapat 2 partisipan yang mundur dari penelitian disebabkan kesibukan dalam bekerja, sedangkan kelompok placebo terdapat 3 partisipan yang mengundurkan diri salah satunya disebabkan karena diare setelah beberapa hari mengkonsumsi minyak biji jantan hitam. Untuk partisipan yang diduga mengalami efek samping dari pemberian MBJH dilakukan pemeriksaan di Puskesmas Jetis 1 bantul untuk mendapatkan penanganan lebih lanjut dari dokter dan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui kondisi fisik dari partisipan dan dilakukan pemantauan sampai dinyatakan sembuh oleh dokter.

Pengukuran kadar IL-6 dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik UGM dengan menggunakan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). Hasil

pengukuran kadar IL-6 pada Perokok aktif sehat yang mengkonsumsi MBJH disajikan pada Tabel I.

Tabel I. menunjukkan nilai rata-rata kadar IL-6 setelah pemberian plasebo dan MBJH selama 30 hari untuk kelompok plasebo sebesar 17,20 pg/mL, kelompok MBJH 3x1 sebesar 13,93 pg/mL, kelompok MBJH 3x2

sebesar 21,53 pg/mL dan kelompok MBJH 3x3 sebesar 10,69 pg/mL. Kadar Interleukin-6 pada populasi sehat berkisar antara 0,01-11,5 pg/mL (Ridker *et al.*, 2000). Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai rata-rata kadar IL-6 partisipan baik kelompok placebo dan perlakuan lebih tinggi dari nilai normal.

**Tabel 1.** Hasil analisis rata-rata kadar Interleukin-6 pada partisipan perokok aktif sehat setelah pemberian plasebo dan kapsul MBJH selama 30 hari

Kelompok perlakuan	N	Rata-rata Kadar IL-6 (pg/mL)	Standard Deviation	Sig – (2-tailed)
Plasebo 3x1 kapsul/hari (kontrol)	9	17,20	18,48	0,403
MBJH 3x1 kapsul/hari	11	13,93	12,41	
MBJH 3x2 kapsul/hari	10	21,53	14,95	
MBJH 3x3 kapsul/hari	9	10,69	10,61	
Total	39	15,88	14,33	

Penelitian yang dilakukan oleh Ugur *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada perokok dengan usia diatas 18 tahun signifikan lebih tinggi daripada yang tidak merokok ( $p > 0,001$ ) dengan nilai konsentrasi plasma rata-rata IL-6 pada perokok adalah 16,2 pg/mg (4,8-172,2 pg/mg) sedangkan yang tidak merokok 4,3 pg/mg (2,5-61 pg/mg). Peningkatan aktivitas kadar IL-6 pada laki-laki yang sehat berkorelasi dengan meningkatnya 2,3 kali faktor resiko terjadinya serangan jantung di masa datang, hal ini terkait peradangan

yang dimediasi sitokin pada tahap awal aterogenesis.

Uji normalitas kadar IL-6 pada kelompok placebo dan perlakuan menggunakan Uji Saphiro-Wilk menunjukkan distribusi data normal dan homogen. Karena syarat data harus memiliki distribusi normal terpenuhi maka uji hipotesis yang dipakai adalah Uji ANOVA. Dari hasil analisis statistik diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna rata-rata kadar IL-6 antara kelompok perlakuan dengan kelompok placebo dengan nilai  $p > 0,05$ . Sehingga dapat

disimpulkan bahwa pemberian MBJH pada kelompok perlakuan selama 30 hari tidak mempengaruhi secara signifikan terhadap rata-rata kadar IL-6 partisipan antara kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok placebo.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan rata-rata kadar IL-6 pada kelompok perlakuan dengan dosis MBJH 3x1 kapsul/hari dan 3x3 kapsul/hari dibandingkan dengan kelompok placebo tetapi penurunan kadar IL-6 tidak signifikan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Khaldi 2018 bahwa pemberian MBJH 4ml/Kg/hari pada tikus wistar secara peroral selama 31 hari menunjukkan efek anti-inflamasi dengan mengurangi produksi sitokin proinflamasi dan NO, memulihkan status antioksidan serta mengurangi peroksidasi lipid. Kandungan zat aktif dari MBJH yaitu thymoquinon terbukti secara signifikan mengurangi kadar IL-6 sebagai salah satu sitokin proinflamasi (Bordoni *et al.*, 2019). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol MBJH efektif sebagai anti inflamasi dengan cara menghambat pelepasan histamin dari

sel mast tikus Wistar peritoneal secara proporsional sesuai dengan konsentrasinya (Ikhsan *et al.*, 2018). Penelitian sebelumnya telah mengungkapkan bahwa thymoquinon (salah satu dari zat aktif MBJH) melemahkan respons peradangan dalam sel mast yang diaktifkan dengan cara menghambat proses transkripsi dan produksi TNF $\alpha$ , IL-6 melalui modulasi transkripsi proinflamasi *Nuclear Faktor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) (Mukai *et al.*, 2018).

## **KESIMPULAN**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian MBJH pada kelompok perlakuan selama 30 hari terjadi penurunan rata-rata kadar IL-6 pada kelompok perlakuan dengan dosis MBJH 3x1 kapsul/hari dan 3x3 kapsul/hari dibandingkan dengan kelompok placebo tetapi penurunan kadar IL-6 tidak signifikan dilihat dari hasil analisis statistik Uji ANOVA dengan nilai  $p > 0,05$ .

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih kepada Kementerian Pendidikan Tinggi Riset dan Teknologi yang memberikan

pendanaan penelitian melalui hibah penelitian dalam skema Penelitian Terapan Perguruan Tinggi dan kepada seluruh partisipan yang telah sepakat untuk menjadi subjek penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Aji, A., L. Maulinda dan S. Amin. 2015, Isolasi Nikotin Dari Puntung Rokok Sebagai Insektisida. *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*. 4 (1) : 100 – 120.
- Aula, F. A., & Qadir, F. A. (2013). Effects of cigarette smoking on some immunological and hematological parameters in male smokers in Erbil city. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 147(624), 1–8.
- Akrom, 2013, Efek Pemberian MBJH Selama 21 Hari terhadap Gambaran Fungsi hepar, ginjal, dan gambaran darah tepi tikus SD, Laporan Penelitian Mandiri, LPP UAD, Yogyakarta
- Akrom, A., & Fatimah, F. (2015). Ekstrak Heksan Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L) Meningkatkan Aktivitas Fagositosis Makrofag Tikus Betina Galur SD (Sprague Dawley) yang diinduksi DMBA (7,12Dimetilbenz( $\alpha$ )antrasen) Secara In Vitro. *Pharmaciana*, 5(1).  
<https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v5i1.2288>
- Akrom, A., Hidayati, T., Sagiran, S., & Indrayanti, I. (2019). Black Cumin Seeds Extract Increase Lymphocyte Activity in IFN- $\gamma$  Secretion in Sprague Dawley Rat (SD) Induced by Dimethylbenzantracene. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 10(3), 140.  
<https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemprev10iss3pp140-148>
- Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J258-J265.  
doi:10.1016/j.jaut.2009.12.003
- Baratawidjaja., K. G., 2014, *Imunologi Dasar Edisi Keempat*, Balai Penerbit Fakultas kedokteran UI, Jakarta.
- Bordoni, L., Fedeli, D., Nasuti, C., Maggi, F., Papa, F., Wabitsch, M., ... Gabbianelli, R. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory properties of nigella sativa oil in human pre-adipocytes. *Antioxidants*, 8(2), 1–12.  
<https://doi.org/10.3390/antiox8020051>
- Gao, S. P., Mark, K. G., Leslie, K., Pao, W., Motoi, N., Gerald, W. L., ... Bromberg, J. F. (2007). Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas. *Journal of Clinical Investigation*, 117(12), 3846–3856.  
<https://doi.org/10.1172/JCI31871>
- Hidayati, T., Akrom, Indrayanti, & Sagiran. (2019). Chemopreventive effect of black cumin seed oil (BCSO) by



- increasing p53 expression in dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced Sprague Dawley rats. *Research Journal of Chemistry and Environment*, 23(8), 24–32.
- Ikhsan, M., Hiedayati, N., Maeyama, K., & Nurwidya, F. (2018). Nigella sativa as an anti-inflammatory agent in asthma. *BMC Research Notes*, 11(1), 1–5.  
<https://doi.org/10.1186/s13104-018-3858-8>
- Khaldi T, Chekchaki N, Boumendjel M, Taibi F, Abdellaoui M, Messarah M, et al. Ameliorating effects of Nigella sativa oil on aggravation of inflammation, oxidative stress and cytotoxicity induced by smokeless tobacco extract in an allergic asthma model in Wistar rats. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(5):472–81.  
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.02.005s>.
- Kishimoto, T. (2005). Interleukin-6: From basic science to medicine - 40 Years in immunology. *Annual Review of Immunology*, 23, 1–21.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806>
- Li, Y., He, B., & Wang, Y. (2009). Exposure to cigarette smoke upregulates AP-1 activity and induces TNF-alpha overexpression in mouse lungs. *Inhalation Toxicology*, 21(June 2008), 641–647.  
<https://doi.org/10.1080/08958370802322596>
- Mukai, K., Tsai, M., Saito, H., & Galli, S. J. (2018). Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological Reviews*, 282(1), 121–150.  
<https://doi.org/10.1111/imr.12634> mutasi gen karena merokok. (n.d.).
- Rahman, I. (2003a). Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 36(1), 95–109.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Stampfer, M. J., & Hennekens, C. H. (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 101(15), 1767–1772.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.15.1767>
- Susantiningsih, T. (2015) ‘Obesitas dan stres oksidatif’, *JuKe Unila*, 5(9), pp. 89–93.
- Tappia, P. S., Troughton, K. L., Langley-Evans, S. C., & Grimble, R. F. (1995). Cigarette Smoking Influences Cytokine Production and Antioxidant Defences. *Clinical Science*, 88(4), 485–489.  
<https://doi.org/10.1042/cs0880485>
- Ugur, M. G., Kutlu, R., & Kilinc, I. (2018). The effects of smoking on vascular endothelial growth factor and inflammation markers: A case-control study. *Clinical Respiratory Journal*,

12(5), 1912–1918.  
<https://doi.org/10.1111/crj.12755>

Wheeler MD. Endotoxin and kupffer cell activation in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Heal.* 2003;27(4):300-306. Available from: URL: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-4/300-306.htm>

Zhong C-Y, Zhou YM, Pinkerton KE. NF- $\kappa$ B inhibition is involved in tobacco smoke-induced apoptosis in the lungs of rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;230(2):150-158.