

**EFEK EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa* L.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ISONIAZID**

**Kartika Sari<sup>1</sup>, Rizki Muharani<sup>2</sup>, Syalfinaf Manaf<sup>3</sup>, Hilda Taurina<sup>4</sup>,  
Liya Agustin Umar<sup>5</sup>, Novriantika Lestari<sup>6</sup>**  
Universitas Bengkulu<sup>1,2,3,4,5,6</sup>  
novriantika.lestari@gmail.com<sup>6</sup>

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam terhadap perubahan gambaran histopatologis hepar tikus putih yang diinduksi isoniazid. Metode yang digunakan adalah eksperimental dengan pola *posttest only control group design*. Subjek penelitian menggunakan 25 ekor *Rattus norvegicus* yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (P1), kontrol positif (P2) isoniazid per oral dengan dosis 5,4 - 6,75 mg/hari selama 6 minggu, perlakuan 1 (P3), perlakuan 2 (P4) dan perlakuan 3 (P5) yang diberikan isoniazid dengan dosis sebesar 5,4 - 6,75 mg/hari secara oral serta dilanjutkan dengan pemberian jintan hitam per oral dengan dosis bertingkat sebesar 2000, 2500 dan 3000 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kerusakan sel hepar yang signifikan setelah pemberian isoniazid ( $p < 0,05$ ) dan terjadi pemulihan sel hepar setelah pemberian ekstrak jintan hitam selama 42 hari ( $p < 0,05$ ). Simpulan, pemberian ekstrak Jintan Hitam dapat memulihkan kerusakan sel hepar yang diinduksi isoniazid.

**Kata Kunci:** Histopatologi Hepar, Isoniazid, Jintan Hitam

**ABSTRACT**

*This study aimed to examine the effect of giving black cumin extract to changes in the histopathological picture of the liver of white rats induced by isoniazid. The method used is experimental with posttest only control group design pattern. The research subjects used 25 Rattus norvegicus, which were divided into negative control group (P1), positive control (P2) isoniazid orally with a dose of 5.4 - 6.75 mg/day for six weeks, treatment 1 (P3), treatment 2 (P4), and treatment 3 (P5) which was given isoniazid at a dose of 5.4 - 6.75 mg/day orally and followed by oral black cumin with stratified amounts of 2000, 2500 and 3000 mg/kgBW. The results showed that there was a significant increase in liver cell damage after administration of isoniazid ( $p < 0.05$ ) and liver cell recovery after administration of black cumin extract for 42 days ( $p < 0.05$ ). In conclusion, the administration of black cumin extract can restore isoniazid-induced liver cell damage.*

**Keywords:** Liver Histopathology, Isoniazid, Black Cumin

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang biasanya menginfeksi paru-paru (Adam, 2020). Penyakit TB menyebar dari manusia ke manusia yang lain melalui udara. Penyakit TB paru menyebar ketika seseorang menghirup udara ketika orang dengan penyakit TB paru batuk, bersin, atau meludah. Sejak tahun 1993, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa tuberkulosis merupakan kedaruratan global bagi kemanusiaan. TB merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian di seluruh dunia. Sekitar sepertiga dari populasi dunia mengidap TB laten, yang artinya seseorang telah terinfeksi oleh bakteri tuberkulosis tetapi tidak (belum) merasakan gejala dari penyakit ini dan tidak dapat menularkan penyakit.

Jumlah penderita penyakit tuberkulosis pada 2015 berjumlah 10,4 juta orang dan 1,8 juta meninggal akibat penyakit ini. Lebih dari 95% kematian akibat tuberkulosis terjadi pada negara berpenghasilan rendah dan menengah. Enam negara yang menyumbang 60% dari kasus tuberkulosis baru adalah India, Indonesia, Cina, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan. Berdasarkan data dari *Global Tuberculosis Report 2017*, Indonesia menduduki peringkat kedua angka kejadian tuberkulosis tertinggi di dunia. Total kasus yang dilaporkan di Indonesia pada tahun 2017 diperkirakan mencapai angka 330 ribu kasus dengan insidensi 40 kasus per 100 ribu penduduk (WHO, 2017).

Regimen pengobatan tuberkulosis lini pertama yang direkomendasikan adalah isoniazid (INH), rifampisin, etambutol, pirazinamid dan streptomisin (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Pengobatan tuberkulosis memerlukan waktu panjang sekitar 6 sampai 8 bulan untuk mencapai penyembuhan dengan kombinasi berbagai macam obat (Kastien-Hilka et al., 2017). Efek samping obat anti tuberkulosis yang mungkin timbul adalah hepatotoksik. Salah satu obat anti tuberkulosis lini pertama yang menimbulkan efek samping hepatotoksik adalah isoniazid (INH). Mekanisme hepatotoksitas INH dilaporkan berasal dari INH yang diasetilasi menjadi asetilisoniazid, kemudian mengalami hidrolisis menjadi bentuk asetilhidrazin. Untuk mengurangi efek negatif hepatotoksitas dari pengobatan dengan INH maka digunakan tanaman herbal seperti jintan hitam yang memiliki fungsi sebagai hepatoprotektor.

Jintan hitam (*Nigella sativa*) adalah tumbuhan anggota keluarga ranunculaceae yang memiliki bunga putih atau biru muda yang menjadi hitam saat terpapar udara. *Nigella sativa* atau yang memiliki nama lain *black seed* (Inggris) atau Habbatussauda (Arab) merupakan tumbuhan berbunga yang berasal dari Asia Barat Daya (Mukhtar et al., 2019). Beberapa kandungan *Nigella sativa* yang diketahui antara lain minyak lemak (36-38%), protein, alkaloid, saponin dan minyak esensial (0,4%-2,5%). Kandungan utama di dalam minyak lemak dilaporkan adalah asam lemak tak jenuh, asam arachidic dan asam eicosadionic. Sedangkan minyak esensial banyak mengandung *thymoquinone* (27,8%-57%), *p-cymene* (7.1%–15.5%), *carvacrol* (5.8%–11.6%), *t-anethole* (0.25%–2.3%), *4-terpineol* (2.0%–6.6%) dan *longifoline* (1.0%–8.0%) (Tavakkoli et al., 2017).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa *Nigella sativa* dapat digunakan sebagai anti-oksidan, anti-diabetes, anti-kolesterol, anti-kanker, anti-peradangan, anti-histamin, anti-asma bronkial, anti-infeksi bakteri, virus dan parasit dan dapat digunakan sebagai imunomodulator (Niu et al., 2020). Konstituen utama yang terkandung di dalam *Nigella sativa* antara lain thymoquinone, flavonoid,

alkaloid dan saponin, dimana thymoquinone yang merupakan komponen penting di dalam minyak esensial jintan hitam memiliki efek sebagai anti-oksidan dan anti-inflamasi (Tavakkoli et al., 2017). Ahmad et al., (2020) melaporkan bahwa thymoquinone dari *Nigella sativa* berperan sebagai hepatoprotektor terhadap hepatotoksisitas dari *tert-butylhydroperoxide* (TBHP) secara *in vitro*, dengan menggunakan hepatosit tikus terisolasi.

Isoniazid adalah obat yang sangat efektif untuk pengobatan TB dibandingkan dengan obat anti-tuberkulosis yang lain. Akan tetapi, isoniazid menimbulkan cukup banyak efek samping salah satunya hepatotoksisitas yang ditandai dengan abnormalitas fungsi hati, peningkatan kadar bilirubin dan nekrosis multilobular yang terjadi karena sitotoksisitas oleh bioaktivasi asetilhidrazin, suatu metabolit INH (Vilchèze & Jacobs, 2019).

Indonesia merupakan negara dengan insidensi penyakit TB tertinggi kedua di dunia. Salah satu regimen obat antituberkulosis lini pertama yang direkomendasikan adalah INH. Oleh karena itu, peneliti melakukan kajian pada studi ini untuk menguji efektivitas ekstrak jintan hitam dalam memperbaiki gambaran histopatologi hepar tikus putih yang sebelumnya terpapar isoniazid. Penelitian ini penting untuk dilakukan guna menganalisis hepatotoksisitas dari INH terkait efek sampingnya dalam mengobati tuberkulosis.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan alur lengkap dengan pola *posttest-only control group design* dengan menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang berusia 10-12 minggu dengan berat badan 200-250. *Rattus norvegicus* dibagi kedalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (P1), kelompok kontrol positif (P2) dan 3 kelompok perlakuan (P3, P4 & P5). Sampel diadaptasi selama 7 hari sebelum menerima perlakuan selama 42 hari. Bahan penelitian yang digunakan adalah isoniazid dengan dosis 5,4-6,75 mg, ekstrak jintan hitam dosis bertingkat yaitu 2000, 2500, 3000 mg/kgBB.

Kelompok P1 sebagai kontrol negatif hanya diberikan aquades. Kelompok P2 diberi isoniazid dosis 5,4-6,75 mg diharapkan akan mengalami kerusakan pada hepar sebagai kontrol positif. Kelompok P3 diberi isoniazid 5,4-6,75 mg selang 2 jam diberi ekstrak jintan hitam dosis 2000 mg/kgBB. Kelompok P4 diberi isoniazid 5,4-6,75 selang 2 jam diberi ekstrak jintan hitam dosis 2500 mg/kgBB. Kelompok P5 diberi isoniazid 5,4-6,75 selang 2 jam diberi ekstrak jintan hitam dosis 3000 mg/kgBB. Pemberian ekstrak jintan hitam sebagai hepatoprotektor pada kelompok P3, P4 dan P5 diharapkan mampu mencegah terjadinya kerusakan hepar.

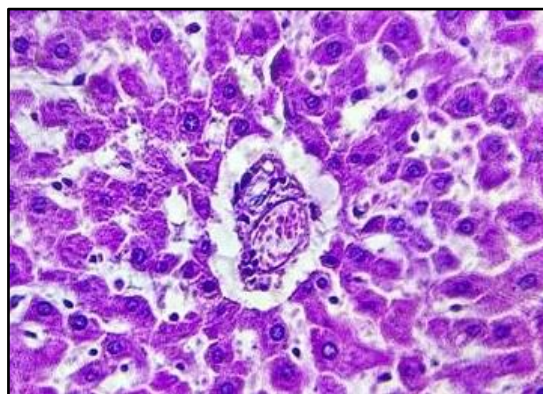
Proses adaptasi dilakukan 7 hari dan pemberian perlakuan dilakukan selama 42 hari. Isoniazid dan ekstrak jintan hitam diberikan peroral dengan metode *gavage*. Pada hari ke-43 tikus dieuthanasia dengan metode dislokasi servikalis dengan sebelumnya diberikan kombinasi xylazine-ketamine sebagai anestesia dan analgesia lalu dilaparotomi untuk mengambil organ hepar.

Organ hepar kemudian dibuat preparat histopatologinya dan dinilai dengan sistem skoring kerusakan sel hepar Manja Roenigk. Hepatosit yang dinilai adalah 20 hepatosit yang berada di sekitar vena sentral. Hepatosit dinilai apakah dalam bentuk normal, atau mengalami degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik,

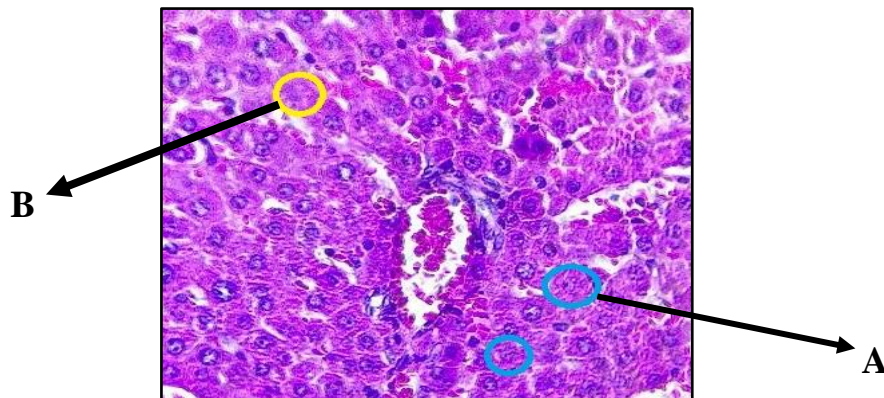
atau nekrosis. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop pada perbesaran 40x, kemudian dengan perbesaran 100x dan 400x untuk menilai dengan lebih jelas. Pengamatan dilakukan pada lima lapangan pandang berbeda, yaitu kanan atas, kanan bawah, tengah, kiri atas dan kiri bawah, lalu dihitung skor rata-ratanya. Data yang diperoleh akan dianalisis secara statistik dengan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* Mann-Whitney.

### HASIL PENELITIAN

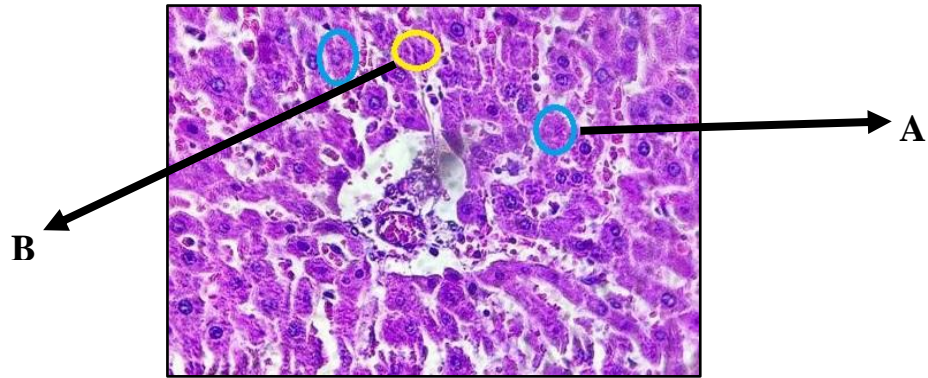
Hasil pengamatan di bawah mikroskop melihat kerusakan hepatosit yang ada pada masing-masing kelompok. Gambaran histopatologi diamati dengan perbesaran 400x. Pengamatan dilakukan pada 20 hepatosit yang berada di sekitar vena sentral.



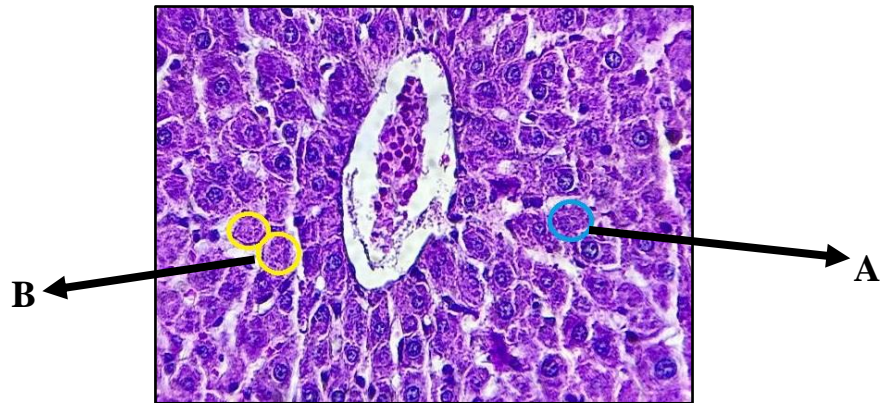
**Gambar 1.** Gambaran Histologi Hepar Tikus Kelompok Kontrol Negatif (P1) dengan pewarnaan HE. Terdapat 20 sel hepatosit normal.



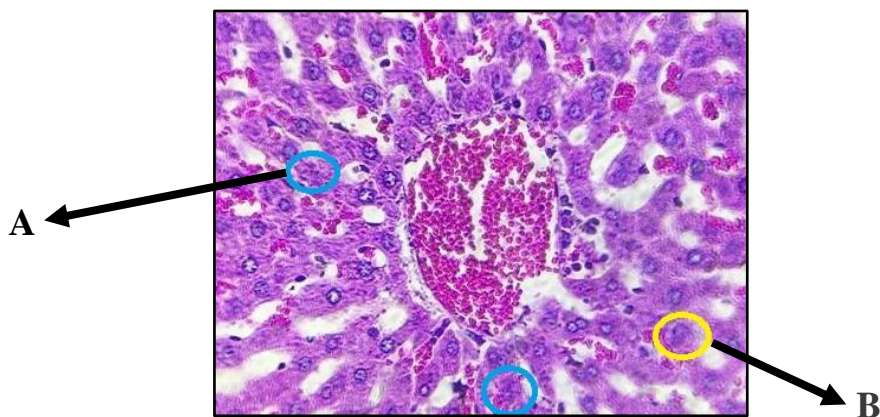
**Gambar 2.** Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Kontrol Positif (P2= INH) dengan pewarnaan HE. Terdapat 16 sel normal, 2 sel karioereksis (A) dan 2 sel kariolisis (B).



**Gambar 3.** Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Kelompok Perlakuan 1 (P3= INH dan ekstrak *Nigella sativa* dosis 2000 mg/kgBB) dengan pewarnaan HE. terdapat 17 sel normal, 2 sel karioereksis (A) dan 1 sel karioalisis (B).



**Gambar 4.** Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan 2 (P4= INH dan ekstrak *Nigella sativa* dosis 2500 mg/kgBB) dengan pewarnaan HE. Terdapat 17 sel normal, 1 sel karioereksis (A) dan 2 sel karioalisis (B).



**Gambar 5.** Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Kelompok Perlakuan 3 (P5= INH dan ekstrak *Nigella sativa* dosis 3000 mg/kgBB) dengan pewarnaan HE. Terdapat 17 sel normal, 1 sel karioereksis (A) dan 2 sel karioalisis (B).

Hasil pengamatan histopatologi oleh peneliti kemudian dilakukan uji Kappa dengan hasil pengamatan histopatologi oleh ahli. Penilaian skor kerusakan sel hepar selanjutnya dianalisis dengan uji nonparametrik Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji *Pos Hoc* Mann-Whitney.

**Tabel 1. Uji Kruskal Wallis Total Skor Histopatologi**

Kelompok	n	Skor Histopatologi*	p
P1	5	0	
P2	5	163,00(160-181)*	
P3	5	145,00(133-148)*	0,000**
P4	5	133,00(124-142)*	
P5	5	142,00(130-148)*	

Keterangan: \*= nilai dalam mean  $\pm$  SD; \*\*=Kruskal Wallis; signifikan  $p < 0,05$ ; P1= kontrol negatif; P2= kontrol positif (INH); P3= perlakuan 1 (INH dan ekstrak *N. sativa* 2000 mg/kgBB); P4= perlakuan 4 (INH dan ekstrak *N. sativa* 2500 mg/kgBB); P5= perlakuan 3 (INH dan ekstrak *N. sativa* 3000 mg/kgBB); n= jumlah.

**Tabel 2. Hasil Uji *Post Hoc* Mann-Whitney**

Kelompok	N	p
P1 vs P2	10	0,005*
P1 vs P3	10	0,005*
P1 vs P4	10	0,005*
P1 vs P5	10	0,005*
P2 vs P3	10	0,009*
P2 vs P4	10	0,009*
P2 vs P5	10	0,009*
P3 vs P4	10	0,059*
P3 vs P5	10	0,670*
P4 vs P5	10	0,090*

Keterangan: \*= *Post hoc* Mann-Whitney; signifikan  $p < 0,05$ ; P1= kontrol negatif; P2= kontrol positif (INH); P3= perlakuan 1 (INH dan ekstrak *Nigella sativa* 2000 mg/kgBB); P4= perlakuan 2 (INH dan ekstrak *Nigella sativa* 2500 mg/kgBB); P5= perlakuan 3 (INH dan ekstrak *Nigella sativa* 3000 mg/kgBB).

## PEMBAHASAN

Hasil analisis statistik menggunakan uji Kruskal Wallis menunjukkan gambaran histologi kelompok kontrol positif (P2) yang hanya diberikan isoniazid memiliki perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) dengan kelompok (P1) yang tidak diberikan apapun yang artinya isoniazid dengan dosis terapi maksimal 300 mg menyebabkan kerusakan pada sel hepatosit. Hal ini sejalan dengan penelitian yang mengevaluasi mekanisme toksisitas INH pada mitokondria memperlihatkan hasil bahwa INH berinteraksi dengan rantai pernafasan mitokondria dan menghambat aktivitasnya dan juga terjadi peningkatan pada formasi *reactive oxygen species* (ROS), peroksidasi lipid dan penurunan membran potensial mitokondria yang akhirnya menyebabkan sinyal kematian sel (Saha et al., 2019).

INH saat ini merupakan obat yang sangat efektif untuk pengobatan TB dibandingkan dengan obat anti-tuberkulosis yang lain. Akan tetapi menimbulkan cukup banyak efek samping salah satunya hepatotoksitas yang ditandai dengan abnormalitas fungsi hati, peningkatan kadar bilirubin dan nekrosis multilobular yang terjadi karena sitotoksitas oleh bioaktivasi asetilhidrazin, suatu metabolit INH (Vilchère & Jacobs, 2019).

Kelompok kontrol positif (P2) jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan P3, P4 dan P5 yang diberikan ekstrak jintan hitam dosis bertingkat sebesar 2000, 2500 dan 3000 mg/kgBB memiliki perbedaan bermakna  $p < 0,05$  yang berarti bahwa jintan hitam yang memiliki kandungan thymoquinone, flavonoid, alkaloid dan saponin yang berfungsi sebagai anti-oksidan mampu memperbaiki kerusakan sel hepatosit yang terjadi.

Data diatas didukung oleh pernyataan dari penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa kandungan biji *Nigella sativa* yang terdiri dari thymoquinone, saponin, alkaloid dan flavonoid memiliki efek anti-oksidan. Thymoquinone juga telah terbukti menyebabkan peningkatan aktivitas SOD, yang dapat mengubah anion superoksida menjadi hydrogen peroksida dan oksigen (Khan, 2019). Penelitian lain juga melaporkan bahwa efek hepatoprotektor dari thymoquinone dibandingkan dengan suatu zat yang juga dikenal sebagai hepatoprotektor yaitu silybin. Secara keseluruhan, efek hepatoprotektor thymoquinone sama dengan silybin (Niu et al., 2020).

Penelitian sebelumnya yang mengobservasi gambaran histopatologi hepar tikus yang diinduksi morfin menunjukkan gambaran cedera hati yang jelas melalui mekanisme *stress* oksidatif, terlihat dari sel kupffer yang lebih terdistribusi di sekitar vena sentral dan terjadi pembesaran vena sentral. Kelompok percobaan yang diberikan morfin dan thymoquinone menunjukkan thymoquinone mengurangi cedera hati yang diakibatkan oleh toksisitas morfin dan menekan infiltrasi limfositik secara luas (Salahshoor et al., 2018).

Beberapa kandungan *Nigella sativa* yang diketahui antara lain minyak lemak (36-38%), protein, alkaloid, saponin dan minyak esensial (0,4%-2,5%). Kandungan utama di dalam minyak lemak adalah asam lemak tak jenuh, asam arachidic dan asam eicosadieonic. Sedangkan minyak esensial paling banyak mengandung thymoquinone (Tavakkoli et al., 2017).

Ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) telah dilaporkan memiliki efek antimikroba, imunostimulan, anti-inflamasi, anti-kanker dan antioksidan. Anti-oksidan berfungsi mencegah hepatotoksitas dengan cara menghambat peroksidasi lipid dan juga menekan aktivitas enzim hepar seperti AST, ALT dan ALP (Tabassum et al., 2018). Jintan hitam diketahui mengandung beberapa konstituen antara lain thymoquinone, flavonoid, alkaloid dan saponin. Saponin yang terkandung di dalam jintan hitam ialah berupa  $\alpha$ -hederin yang berfungsi menekan kenaikan enzim hati CYP450.

Alkaloid yang ditemukan di dalam jintan hitam adalah berupa Nigelicine, Nigellimine dan Nigellidine, diketahui memiliki fungsi memperkuat jaringan. Kandungan flavonoid pada jintan hitam memiliki efek mengikis radikal bebas. Beberapa studi telah melaporkan bahwa flavonoid, terutama quercetrin dan kaempferol, memiliki efek anti-inflamasi dan anti-oksidan thymoquinone dapat menormalkan efek buruk dari berbagai racun atau xenobiotic yang menyebabkan kerusakan oksidatif dan disfungsi organ yang mengarah kepada patogenesis berbagai penyakit (Mukhtar et al., 2019).

Penelitian lain menyebutkan thymoquinone, sebagai konstituen utama dalam minyak esensial jintan hitam, menjalankan efek antioksidannya dengan cara melawan anion superoksida dan meningkatkan gen transkripsi yang bertanggung jawab memproduksi antioksidan alami seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT) dan glutation peroksidase (GSH) (Goyal et al., 2017).

Sebagai anti-inflamasi, thymoquinone telah dilaporkan bekerja dengan cara menghambat tromboksan B2 dan generasi B4 leukotrien (dengan menghambat siklooksigenase dan 5-lipooksigenase secara berurutan) dan peroksidase membran lipid. Tromboksan B2 dan generasi B4 leukotrien adalah merupakan eikosanoid mediator lipid yang dilepaskan di lokasi inflamasi (Niu et al., 2020).

Selanjutnya hasil analisis dengan uji *Pos Hoc* Mann-Whitney dilakukan untuk melihat perbandingan skor kerusakan hepar antara kelompok perlakuan P3 dan P4 yang masing-masing diberikan ekstrak jintan hitam dengan dosis 2000 mg/kgBB dan 2500mg/kgBB didapatkan hasil terdapat perbedaan yang tidak bermakna secara statistik dengan nilai  $p=0,059$ . Hal yang sama ditemukan saat melihat perbandingan antara kelompok perlakuan P3 dan P5 yang masing-masing diberikan ekstrak jintan hitam dengan dosis 2000 mg/kgBB dan 3000mg/kgBB memiliki perbedaan tingkat kerusakan yang tidak bermakna secara statistic dengan nilai  $p=0,670$ . Pada kelompok perlakuan P4 dibandingkan dengan P5 yang diberikan ekstrak jintan hitam dosis 2500 mg/kgBB dan 3000 mg/kgBB juga memiliki perbedaan tingkat kerusakan yang tidak bermakna secara statistic dengan nilai  $p=0,090$ .

Dilihat dari gambaran histopatologi sel hepatosit berdasarkan pengamatan di bawah mikroskop, tikus kelompok perlakuan 2 (P4) yang diberikan ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 2500 mg/kgBB memiliki tingkat kerusakan yang paling rendah apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (P3) dan kelompok perlakuan 3 (P5) yang diberikan ekstrak *Nigella sativa* dengan dosis 2000 mg/kgBB dan 3000 mg/kgBB. Hal ini bisa terjadi karena pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan sering lenyap dan fungsi antioksidan menjadi prooksidan. Metabolit sekunder saponin dan flavonoid apabila dikonsumsi dalam dosis tinggi akan menyebabkan sitotoksik pada sel. Disebutkan juga bahwa kadar senyawa antioksidan tertentu pada dosis yang berlebihan dapat berubah menjadi prooksidan, sehingga dapat memperparah kerusakan oksidatif (Wei et al., 2021). Farooqui et al., (2017) juga menyebutkan bahwa ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan akan menyebabkan gangguan konsentrasi fisiologi ROS sel yang dibutuhkan agar sel dapat berfungsi normal. Antioksidan berlebihan ini akan mengganggu fisiologis sel dan bersifat toksik terhadap tubuh.

## **SIMPULAN**

Pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) sebagai hepatoprotektor, mampu mengurangi kerusakan yang terjadi pada sel hepar tikus berupa nekrosis (karioreksis dan kariolisis) akibat pemberian isoniazid. Hasil penelitian menunjukkan diantara ketiga dosis ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) yang digunakan yaitu 2000 mg/kgBB, 2500 mg/kgBB dan 3000 mg/kgBB, dosis yang memberikan perbaikan gambaran histopatologi hepar paling tinggi adalah dosis 2500 mg/kgBB.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adam, L. (2020). Pengetahuan Penderita Tuberkulosis Paru terhadap Kepatuhan Minum Obat Anti Tuberkulosis. *Jambura Health and Sport Journal*, 2(1), 12–18. <https://doi.org/10.37311/jhsj.v2i1.4560>
- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Saad, H. H., Wahab, S., Khan, M. I., Ali, M., Mohan, S., Hakeem, K. R., & Athar, M. T. (2020). An Updated Knowledge of Black Seed (*Nigella sativa* Linn): Review of Phytochemical Constituents and Pharmacological Properties. *Journal of herbal medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100404>
- Farooqui, Z., Ahmed, F., Rizwan, S., Shahid, F., Khan, A. A., & Khan, F. (2017). Protective Effect of *Nigella sativa* Oil on Cisplatin Induced Nephrotoxicity and Oxidative Damage in Rat Kidney. *Journal of Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.110>
- Goyal, S. N., Prajapati, C. P., Gore, P. R., Patil, C. R., Mahajan, U. B., Sharma, C., Talla, S. P., & Ojha, S. K. (2017). Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development of Thymoquinone: A Multitargeted Molecule of Natural Origin. *Frontiers in pharmacology*, 8, 1-19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00656>
- Kastien-Hilka, T., Rosenkranz, B., Schwenkgenks, M., Bennett, B. M., & Sinanovic, E. (2017). Association between Health-Related Quality of Life and Medication Adherence in Pulmonary Tuberculosis in South Africa. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 1-7. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00919>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Tuberkulosis (TB)*. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodat-in-tuberkulosis-2018.pdf>
- Khan, M. A. (2019). Thymoquinone, A Constituent of Prophetic Medicine-Black Seed, is A Miracle Therapeutic Molecule Against Multiple Diseases. *International journal of health sciences*, 13(1), 1-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392482/pdf/IJHS-13-1.pdf>
- Mukhtar, H., Qureshi, A. S., Anwar, F., Mumtaz, M. W., & Marcu, M. (2019). *Nigella sativa* L. Seed and Seed Oil: Potential Sources of High-Value Components for Development of Functional Foods and Nutraceuticals/Pharmaceuticals. *Journal of Essential Oil Research* 31(3), 171–183. <https://doi.org/10.1080/10412905.2018.1562388>
- Niu, Y., Zhou, L., Meng, L., Chen, S., Ma, C., Liu, Z., & Kang, W. (2020). Recent Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of the Genus *Nigella*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2020/6756835>
- Saha, P., Talukdar, A. Das, Nath, R., Sarker, S. D., Nahar, L., Sahu, J., & Choudhury, M. D. (2019). Role of Natural Phenolics in Hepatoprotection: A Mechanistic Review and Analysis of Regulatory Network of Associated Genes. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00509>
- Salahshoor, M. R., Vahabi, A., Roshankhah, S., Darehdori, A. S., & Jalili, C. (2018). The Effects of Thymoquinone Against Morphine-induced Damages on Male Mice Liver. *International Journal of Preventive Medicine*, 9, 1-6. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM\\_144\\_16](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_144_16)

- Tabassum, H., Ahmad, A., & Ahmad, I. Z. (2018). *Nigella sativa* L. and Its Bioactive Constituents as Hepatoprotectant: A Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(1), 43–67. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180427110007>
- Tavakkoli, A., Mahdian, V., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Review on Clinical Trials of Black Seed (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone. *Journal of Pharmacopuncture*, 20(3), 179–193. <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.021>
- Vilchèze, C., & Jacobs Jr, W. R. (2019). The Isoniazid Paradigm of Killing, Resistance, and Persistence in Mycobacterium Tuberculosis. *Journal of molecular biology*, 431(18), 3450–3461.
- Wei, J., Li, Y., Wang, H., Pei, D., Wang, N., Di, D., & Liu, Y. (2021). Protective Effect of Lycium Barbarum Polysaccharides on Anti-Tuberculosis Drug-Induced Injury to Human Hepatocytes and Its Mechanism. *Research Square*, 1-13. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-698780/v1>
- World Health Organization (WHO). (2017). *Global Tuberculosis Report 2017*. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_main\\_text.pdf](https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf)