

Efek Ekstrak *Nigella sativa* Terhadap Histopatologi Pankreas Dan Hepar Pada Tikus Model Diabetes Melitus

The Effect of Nigella sativa Extract on Pancreatic and Hepatic Histopathology in Diabetic Rat Models

Abdul Rasyid¹, Devy Ariany^{2*}, Nurlaely Mida Rachmawati³, Luluk Hermawati⁴, Hilizza Awalina Zulfa⁵

¹ Program Studi Kedokteran, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Indonesia

² Departemen Patologi Anatomi, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Indonesia

³ Departemen Biokimia, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Indonesia

⁴ Departemen Biologi Molekuler, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

⁵ Departemen Histologi, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

Corresponding Author Email: devyariany.patologi@gmail.com

Copyright: ©2025 The author(s). This article is published by Universitas Sultan Ageng Tirtayasa

ORIGINAL RESEARCH

Submitted: 12-05-2025

Accepted: 31-05-2025

Kata Kunci:

Streptozotocin; *Nigella sativa*; habbatussauda; tikus model; diabetes melitus; histopatologi.

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat defisiensi absolut maupun relatif insulin, atau resistensi terhadap kerja insulin. Kondisi ini tidak hanya memengaruhi metabolisme glukosa, tetapi juga dapat menimbulkan komplikasi sistemik, termasuk kerusakan organ vital seperti hepar. Streptozotocin (STZ), suatu agen antimikroba yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes*, dikenal memiliki sitotoksitas selektif terhadap sel β pankreas, sehingga sering digunakan untuk menginduksi model diabetes eksperimental melalui destruksi sel β . Di samping terapi farmakologis konvensional menggunakan obat antidiabetes oral (OAD), pendekatan alternatif seperti penggunaan fitoterapi telah banyak diteliti karena potensi efek terapetiknya dalam mengelola DM dan komplikasinya. Salah satu tanaman herbal yang berpotensi adalah habbatussauda (*Nigella sativa*) yang mampu memperbaiki kerusakan sel β pankreas serta jaringan hati. Penelitian ini bersifat eksperimental dan bertujuan mengevaluasi efek terapi habbatussauda (HS) terhadap gambaran histopatologis pankreas dan hati tikus yang diinduksi dengan STZ. Hasil menunjukkan bahwa pemberian HS dengan dosis 300 mg/kgBB/hari dapat memperbaiki struktur sel β pankreas, ditandai dengan bentuk nukleus yang lebih membulat dan susunan sel yang lebih teratur, serta menormalkan ukuran nukleus hepatosit. Kesimpulannya, habbatussauda mampu memberikan efek perbaikan pada jaringan pankreas dan hati tikus yang diinduksi STZ, berdasarkan hasil pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE).

Keyword:

Streptozotocin; *Nigella sativa*; habbatussauda; rat model; diabetes mellitus; histopathology..

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia resulting from an absolute or relative deficiency of insulin, or from resistance to insulin action. This condition not only disrupts glucose metabolism but also contributes to systemic complications, including damage to vital organs such as the liver. Streptozotocin (STZ), an antimicrobial agent derived from Streptomyces achromogenes, exhibits selective cytotoxicity toward pancreatic β -cells and is therefore widely used to induce experimental models of diabetes through β -cell destruction. In addition to conventional pharmacological therapy with oral antidiabetic drugs (OADs), alternative approaches such as phytotherapy have been increasingly studied for their potential therapeutic effects in the management of DM and its associated complications. One such herbal candidate is Nigella sativa (commonly known as habbatussauda), which has been reported to ameliorate damage to pancreatic β -cells and liver parenchyma. This experimental study aimed to investigate the histopathological effects of Nigella sativa extract on the pancreas and liver tissues of STZ-induced diabetic rats. Rats were administered Nigella sativa extract at a dose of 300 mg/kg body weight per day. Histological analysis revealed notable improvements in the β -cells of the pancreas, including the restoration of nuclear shape to a more rounded form and clearer intercellular organization. Additionally, hepatocyte nuclei exhibited normalization in size. These findings suggest that Nigella sativa extract has the potential to exert reparative effects on pancreatic and hepatic tissues in diabetic rats. The tissue improvements were observed using Hematoxylin-Eosin (HE) staining techniques.

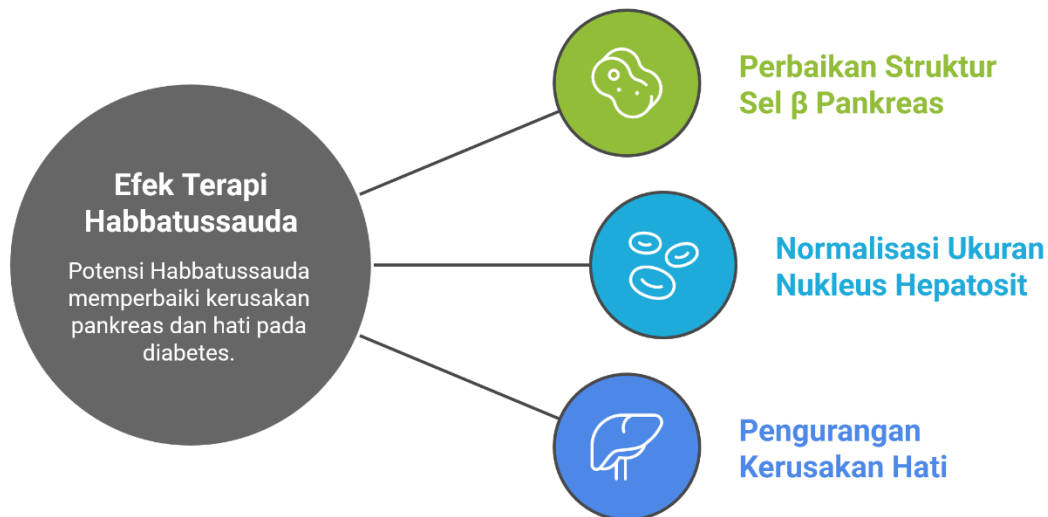
OPEN ACCESS



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

GRAPHICAL ABSTRACT

Potensi Terapi Habbatussauda pada Diabetes



PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan prevalensi tinggi secara global. Dalam 30 tahun terakhir, jumlah kasus DM meningkat hampir dua kali lipat. *International Diabetes Federation* mencatat bahwa pada tahun 2013 terdapat 382 juta penderita DM, sebagian besar berusia 40–59 tahun dan berasal dari negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Jumlah ini diperkirakan meningkat menjadi 592 juta dalam 25 tahun ke depan (Beckman, 2016). WHO juga memperkirakan prevalensi DM akan terus meningkat hingga tahun 2030 (Sarah, 2004). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2023) prevalensi diabetes melitus (DM) di Indonesia mengalami peningkatan signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Berdasarkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 yang dirilis oleh Kementerian Kesehatan, prevalensi DM pada penduduk usia di atas 15 tahun mencapai 11,7%, meningkat dari 10,9% pada tahun 2018.

DM ditandai oleh kondisi hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin, efektivitas kerja insulin, atau keduanya. Insulin disintesis oleh sel β di pulau Langerhans pankreas, dan kerusakan pada sel-sel ini dapat mengganggu kemampuan jaringan tubuh dalam menyerap glukosa secara efisien. Selain pankreas, hepar memiliki peran penting dalam homeostasis glukosa melalui mekanisme glukoneogenesis dan glikogenolisis (Lestari & Zulkarnain, 2021; Bhatti et al., 2022; Kumar et al., 2018). Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) akibat stres oksidatif diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas maupun jaringan hati yang pada akhirnya memicu perubahan morfologis dan penurunan fungsi seluler (Röder et al., 2016; Banerjee et al., 2023). Kerusakan tersebut dapat dipicu oleh paparan obat-obatan tertentu seperti tiazid dan glukokortikoid atau oleh senyawa toksik seperti *streptozotocin* (STZ), yang bersifat sitotoksik melalui akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) (Eleazu et al., 2013; Rais et al., 2022).

Seiring meningkatnya minat terhadap pengobatan alami, habbatussauda (*Nigella sativa*) semakin banyak diteliti karena potensi terapeutiknya dalam mengatasi diabetes mellitus (DM). Sebuah meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa suplementasi *Nigella sativa* secara signifikan dapat menurunkan kadar gula darah puasa (FBS) dan hemoglobin A1c (HbA1c), meskipun tidak berpengaruh signifikan terhadap insulin dan indeks resistensi insulin (HOMA-IR) (Shirvani et al. 2024). Penelitian lebih lanjut oleh Shaukat et al. (2023) menunjukkan bahwa *thymoquinone*, senyawa utama dalam *Nigella sativa* memiliki efek antidiabetik melalui peningkatan toleransi glukosa, penurunan glukoneogenesis hepatik, dan

stimulasi sekresi insulin dari sel pankreas. Selain itu, sebuah meta-analisis yang melibatkan beberapa uji klinis acak melaporkan bahwa *Nigella sativa* dapat menurunkan kadar enzim hati (ALT dan AST), kolesterol LDL, trigliserida, serta meningkatkan kadar kolesterol HDL pada pasien dengan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) (Tiwari et al., 2022). Dalam tradisi Islam, habbatussauda telah lama dikenal sebagai obat untuk segala penyakit kecuali kematian, sebagaimana tercantum dalam hadis riwayat Al-Bukhari dan Muslim (Al-Bukhori, 1976). Berdasarkan temuan-temuan tersebut, penting untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengeksplorasi pengaruh pemberian ekstrak habbatussauda terhadap gambaran histopatologis pankreas dan hati pada tikus yang diinduksi dengan STZ.

METODE

Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan desain *posttest-only control group* yang menggunakan tikus jantan strain *Sprague Dawley* dengan berat badan 180–200 g. Tikus dibagi dalam kelompok kontrol negatif (glukosa darah <200 mg/dL), kontrol positif (glukosa darah >200 mg/dL setelah induksi STZ), dan kelompok perlakuan (tikus diabetes yang diberi ekstrak *Nigella sativa*).). Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Induksi diabetes dilakukan dengan penyuntikan streptozotocin (STZ) 60 mg/kgBB secara intraperitoneal setelah puasa 10 jam. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-21 melalui vena ekor, dan ekstrak *Nigella sativa* diberikan secara oral dengan dosis 300 mg/kgBB/hari selama 21 hari (Fahrizal, 2014). Tikus yang mati selama proses perlakuan dieksklusi dari penelitian ini.

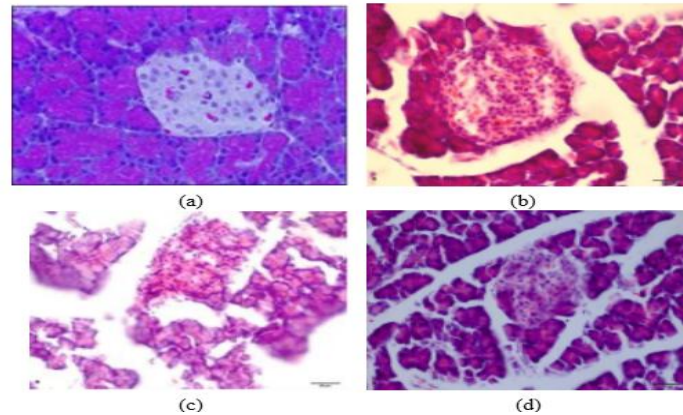
Setelah perlakuan, tikus dianestesi menggunakan eter dan dilakukan nekropsi untuk pengambilan organ pankreas dan hepar. Organ difiksasi dalam formalin-PBS 10% dan diproses melalui tahapan dehidrasi, clearing, embedding, blocking, dan pembedahan dengan mikrotom setebal 6 µm. Potongan jaringan diwarnai menggunakan metode hematoxilin-eosin (HE) dan diamati dengan mikroskop Olympus BX41. Dokumentasi jaringan dilakukan dengan kamera preparat dan software Olympus DP2-BSW pada perbesaran 4×, 10×, 20×, dan 40×.

HASIL

Pengamatan histologis terhadap jaringan pankreas menunjukkan perbedaan morfologi pulau Langerhans yang jelas antar kelompok. Kelompok kontrol negatif memperlihatkan struktur morfologi yang normal, dengan bentuk sel bulat hingga poligonal, sitoplasma merah muda, dan nukleus bulat berwarna ungu. Sebaliknya, kelompok kontrol positif mengalami perubahan morfologis berupa bentuk sel yang tidak dapat diidentifikasi dengan jelas dan nukleus yang tampak bulat-lonjong, kecil, serta berwarna ungu, yang menunjukkan adanya kerusakan sel. Sementara itu, kelompok terapi *habbatussauda* menunjukkan morfologi sel yang menyerupai kelompok kontrol negatif, meskipun beberapa sel masih memperlihatkan bentuk nukleus lonjong kecil, yang menandakan adanya proses pemulihan.

Tabel 1. Ringkasan Morfologi Pulau Langerhans Berdasarkan Kelompok Perlakuan.

Kelompok	Bentuk Sel	Sitoplasma	Nukleus	Keterangan Morfologi
Kontrol Negatif	Bulat-poligonal	Merah muda	Bulat, ungu	Morfologi normal
Kontrol Positif	Tidak teridentifikasi	Merah muda	Bulat-lonjong, kecil, ungu	Tanda kerusakan sel
Terapi <i>Habbatussauda</i>	Bulat-poligonal (mayoritas)	Merah muda / keunguan	Bulat, ungu / lonjong kecil	Pemulihan sebagian struktur

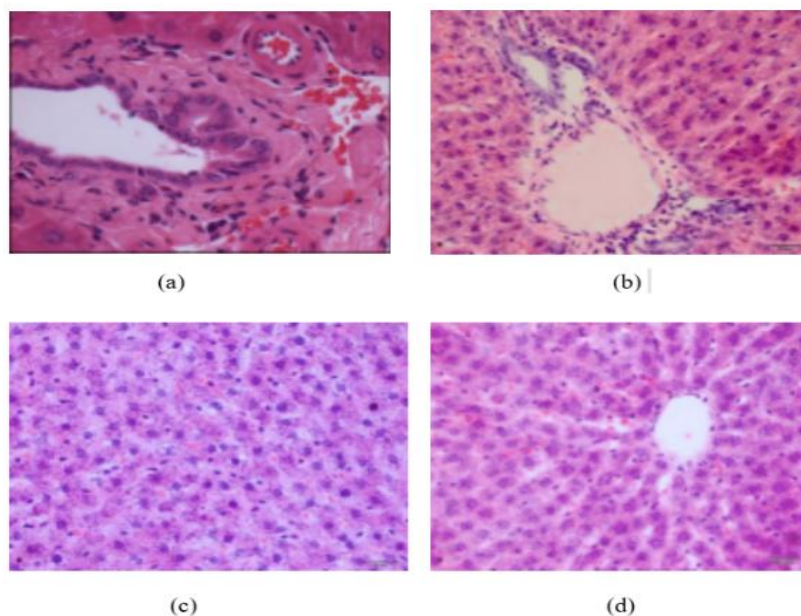


Gambar 1. Pulau Langerhans (a) Kondisi normal dengan pembesaran 40x (Diadaptasi dari Atlas Of Laboratory Mouse Histology, 2004). (b) Kontrol negatif pada pembesaran 40x. (c) Kontrol positif yang terlihat pada pembesaran 40x. (d) Terapi HS yang ditampilkan pada pembesaran 40x.

Jaringan hepar menunjukkan adanya perubahan morfologi, khususnya pada hepatosit dan sinusoid. Gambaran morfologi jaringan hepar setelah pewarnaan hematoksilin-eosin pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, serta kelompok yang diberikan terapi HS disajikan pada tabel berikut:

Tabel 2. Morfologi Jaringan Hepar pada Tiap Kelompok Perlakuan.

Kelompok	Bentuk Sel	Sitoplasma	Nukleus	Sinusoid
Kontrol Negatif	Polihedral	Merah muda	Bulat, ungu	Terlihat
Kontrol Positif	Tidak teridentifikasi/ polihedral	Merah muda	Sebagian bulat besar, ungu	Sebagian tidak terlihat
Terapi Habbatussauda	Polihedral	Merah muda	Bulat besar, ungu	Terlihat



Gambar 2. Hepatosit (a) Kondisi normal dengan pembesaran 40x (sumber: Atlas Of Laboratory Mouse Histology, 2004). (b) Jaringan hepar tikus pada kelompok kontrol negatif dengan pembesaran 40x. (c) Kelompok kontrol positif diamati pada pembesaran 40x. (d) Kelompok terapi HS pada pembesaran 40x.

PEMBAHASAN

Pengamatan histologis pada Tabel 1 menunjukkan bahwa habbatussauda memiliki potensi protektif terhadap kerusakan sel di pulau Langerhans pankreas. Kelompok kontrol negatif menunjukkan morfologi normal, sedangkan kelompok kontrol positif mengalami degenerasi sel yang jelas. Kelompok terapi habbatussauda menunjukkan perbaikan struktur morfologis yang mendekati kondisi normal, meskipun masih ada sedikit kerusakan. Temuan ini konsisten dengan penelitian Faddladdeen et al. (2021) dan Abdelrazek et al. (2018), yang menunjukkan bahwa habbatussauda, terutama melalui senyawa *thymoquinone* (TQ), mampu meningkatkan sekresi insulin, memperbaiki morfologi pulau Langerhans, dan meningkatkan aktivitas antioksidan pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa habbatussauda berperan dalam melindungi dan memulihkan fungsi sel β pankreas melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi.

Pada Gambar 1.b, tampak bahwa struktur histologi pulau Langerhans pada kelompok kontrol negatif menunjukkan morfologi sel yang khas dan teratur, berbentuk bulat hingga poligonal, dengan sitoplasma berwarna merah muda dan inti sel bulat berwarna ungu, yang mencerminkan kondisi fisiologis normal. Sebaliknya, pada kelompok yang diinduksi dengan STZ (Gambar 1.c), pulau Langerhans tampak mengalami disorganisasi struktural, sel-selnya sulit dibedakan secara morfologis, dengan sitoplasma merah muda dan inti sel kecil, lonjong, serta berwarna ungu, yang mengindikasikan adanya proses nekrotik akibat kerusakan spesifik pada sel β pankreas. Temuan ini konsisten dengan laporan sebelumnya yang mencatat munculnya inti sel piknotik dan fragmentasi akibat nekrosis sel β yang diinduksi oleh STZ (Shahid, 2024; Hassan et al., 2015; Hmza et al., 2013).

Hasil pengamatan morfologi jaringan hepar pada tabel 2 menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok terapi Habbatussauda. Pada kelompok kontrol negatif, morfologi hepatosit tampak normal dengan sel berbentuk polihedral, sitoplasma merah muda, dan nukleus bulat ungu. Kelompok kontrol positif menunjukkan perubahan morfologi dengan sel yang tidak teridentifikasi dengan jelas dan tidak terlihatnya sinusoid, mengindikasikan kerusakan jaringan. Sementara itu, pada kelompok terapi Habbatussauda, meskipun terjadi sedikit perubahan, morfologi sel hepatosit tetap lebih terjaga, dengan sinusoid yang terlihat jelas, menunjukkan bahwa terapi ini berpotensi melindungi jaringan hepar dari kerusakan. Perbaikan morfologi jaringan hepar pada kelompok terapi Habbatussauda mungkin disebabkan oleh efek perlindungan dari senyawa aktif dalam Habbatussauda, seperti *thymoquinone*, yang membantu mengurangi kerusakan sel hati akibat stres oksidatif dan peradangan. Terapi ini menunjukkan potensi dalam menjaga struktur sel hepatosit dan sinusoid tetap normal, meskipun ada faktor yang dapat merusak jaringan hati. Hal ini menunjukkan bahwa Habbatussauda dapat melindungi hati dari kerusakan yang disebabkan oleh faktor eksternal (Abd-Elkareem, 2023; Faddladdeen et al., 2021).

Pada kelompok yang mendapatkan perlakuan berupa ekstrak Habbatussauda (Gambar 1.d), terlihat adanya perbaikan struktur morfologi pulau Langerhans, yang ditunjukkan oleh bentuk oval pulau, susunan sel berbentuk bulat hingga poligonal, sitoplasma berwarna merah muda, serta mayoritas inti sel yang tampak bulat. Namun, sebagian sel masih menunjukkan ciri nukleus yang kecil dan lonjong. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya (AlSuhaymi, 2024; Hmza et al., 2013) yang menunjukkan adanya pemulihan struktur morfologi sel β pankreas setelah pemberian Habbatussauda. Perbaikan tersebut diduga berkaitan dengan aktivitas antioksidan dari ekstrak Habbatussauda, yang mampu mengurangi stres oksidatif akibat paparan STZ yang merusak sel β pankreas.

Pada hepar tikus yang diinduksi STZ (Gambar 2.c), terlihat perubahan morfologi berupa sebagian nukleus yang berukuran lebih besar dan rongga sinusoid yang tidak tampak jelas, sementara bentuk hepatosit, warna sitoplasma, dan warna nukleus tidak berbeda mencolok dibandingkan dengan kontrol negatif (Gambar 2.b). Perubahan ini mencerminkan kerusakan struktural akibat stres oksidatif dan peradangan yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ), suatu agen diabetogenik yang diketahui meningkatkan produksi radikal bebas dan menyebabkan disfungsi sel hati. Namun, pada kelompok yang diterapi dengan ekstrak *Nigella sativa* (Gambar 2.d), morfologi jaringan hepar tampak membaik, ditunjukkan oleh sel hepatosit berbentuk polihedral yang lebih teratur, nukleus besar yang lebih jarang, dan rongga sinusoid yang tampak lebih jelas. Perbaikan ini diduga merupakan efek hepatoprotektif dari

thymoquinone, senyawa aktif utama dalam *Nigella sativa*, yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi kuat, mampu menekan stres oksidatif dan menurunkan ekspresi COX-2 sebagai mediator kerusakan jaringan, sehingga membantu menjaga integritas struktur hepar (Almatroodi et al., 2021).

Pada hepar yang diterapi ekstrak *Habbatussauda*, perubahan morfologi terlihat dengan sebagian sel menunjukkan bentuk polihedral, nukleus besar lebih jarang ditemui, dan rongga sinusoid yang lebih jelas. Perubahan ini kemungkinan besar disebabkan oleh efek hepatoprotektif dari ekstrak *Habbatussauda*, yang melindungi struktur jaringan hepar dan mengurangi dampak degeneratif akibat stres oksidatif yang disebabkan oleh STZ. Hingga saat ini, belum ada penelitian lain yang secara khusus mengkaji efek terapi ekstrak *Habbatussauda* terhadap gambaran morfologi hepar, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini (Elamin, 2018; Mollazadeh & Hosseinzadeh, 2014).

Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan morfologi jaringan pankreas dan hepar setelah pemberian ekstrak *Habbatussauda*, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu dicatat. Salah satu keterbatasan utama adalah tidak dilakukannya pengukuran parameter biokimia lain selain kadar glukosa darah awal, seperti kadar insulin, marker stres oksidatif (misalnya MDA, SOD, GSH), atau enzim hati (ALT, AST), yang sebetulnya dapat memberikan dukungan lebih kuat terhadap temuan histopatologis yang diamati. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *Nigella sativa* dan senyawa aktif utamanya, thymoquinone, mampu meningkatkan sekresi insulin, mengurangi stres oksidatif, serta memperbaiki profil biokimia pada model hewan diabetes (Mahomoodally et al., 2022). Selain itu, penelitian ini belum mengevaluasi respons terhadap variasi dosis (*dose-response study*), sehingga rentang efektif dan batas toksisitas dari ekstrak *Habbatussauda* belum dapat ditentukan secara pasti. Evaluasi tersebut penting untuk merumuskan dosis optimal yang aman dan efektif, sebagaimana disarankan oleh studi eksperimental terbaru (Wang et al., 2023). Implikasi klinis penelitian ini belum dapat langsung digeneralisasi ke manusia, hasil ini memberikan indikasi awal mengenai potensi protektif *Habbatussauda* terhadap kerusakan sel akibat stres oksidatif, khususnya dalam konteks diabetes melitus. Namun, penerjemahan ke aplikasi klinis memerlukan studi lanjutan, termasuk uji toksisitas, studi farmakokinetik, dan uji klinis pada manusia guna memastikan keamanan, efektivitas, serta dosis optimal penggunaan ekstrak ini pada kondisi patologis yang serupa (Mahomoodally et al., 2022).

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak *habbatussauda* (*Nigella sativa*) pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi dengan streptozotocin mampu memperbaiki struktur histopatologis pankreas dan hati. Pada jaringan pankreas, perbaikan terlihat pada sel-sel pulau Langerhans, ditandai dengan bentuk nukleus yang lebih membulat dan sel yang tampak lebih jelas serta teratur. Sementara itu, pada jaringan hati, terjadi perubahan morfologi berupa nukleus yang seragam, bulat, dan berwarna ungu, sel hepatosit yang berbentuk polihedral dengan batas yang lebih tegas, serta sinusoid yang tampak lebih jelas di antara barisan sel. Temuan ini mendukung potensi ekstrak *habbatussauda* sebagai agen pelindung terhadap kerusakan jaringan pankreas dan hati akibat diabetes melitus.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan eksternal

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

Abdelrazek, H. M. A., Kilany, O. E., Muhammad, M. A. A., & Tag, H. M. (2018). Black seed thymoquinone improved insulin secretion, hepatic glycogen storage, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic male Wistar rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 8104165. <https://doi.org/10.1155/2018/8104165>.

- Abd-Elkareem, M., Sayed, A. E. D. H., Khalil, N. S. A., et al. (2023). *Nigella sativa* seeds mitigate the hepatic histo-architectural and ultrastructural changes induced by 4-nonylphenol in *Clarias gariepinus*. *Scientific Reports*, 13, 4109. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30929-w>.
- Almatroodi, S. A., Alnuqaydan, A. M., Alsahli, M. A., Khan, A. A., & Rahmani, A. H. (2021). Thymoquinone, the most prominent constituent of *Nigella sativa*, attenuates liver damage in streptozotocin-induced diabetic rats via regulation of oxidative stress, inflammation and cyclooxygenase-2 protein expression. *Applied Sciences*, 11(7), 3223. <https://doi.org/10.3390/app11073223>.
- AlSuhaymi, N. (2024). Therapeutic effects of *Nigella sativa* oil and whole seeds on STZ-induced diabetic rats: A biochemical and immunohistochemical study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2024(1), 5594090.
- Al-Bukhori, M. I. (1976). *The collection of authentic sayings of Prophet Mohammad (peace be upon him), division 71 on medicine* (Sahi Al-Bukhari, Ed., 2nd ed.). Hilal Yayinlari.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). *Riset kesehatan dasar*. Kemenkes RI.
- Banerjee, P., Gaddam, N., Chandler, V., & Chakraborty, S. (2023). Oxidative stress-induced liver damage and remodeling of the liver vasculature. *The American Journal of Pathology*, 193(10), 1400–1414. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.002>.
- Beckman, J. (2016). Global E&P. In *Offshore* (Vol. 76, Issue 7).
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
- Fahrizal, H. (2014). Efek Pemberian Ekstrak Nigella Sativa Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Pada Tikus Diabetes Mellitus yang Diinduksi Dengan Streptozocin. *Journal Kedokteran*, 7(5), 37–48.
- Hmza, A. J. A., Omar, E., Adnan, A., & Osman, M. T. (2013). Nigella sativa oil has significant repairing ability of damaged pancreatic tissue occurs in induced type 1 diabetes mellitus. *Global Journal of Pharmacology*, 7(1), 14–19. <https://doi.org/10.5829/idosi.gjp.2013.7.1.7383>
- Mahomoodally, M. F., Aumeeruddy, M. Z., Legoabe, L. J., Montesano, D., & Zengin, G. (2022). Nigella sativa L. and Its Active Compound Thymoquinone in the Clinical Management of Diabetes: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20). <https://doi.org/10.3390/ijms23012111>
- Mollazadeh, H., & Hosseinzadeh, H. (2014). The protective effect of Nigella sativa against liver injury: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(12), 958–966.
- Sarah, W. (2004). Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *World Health*, 27(5), 1047–1053.
- Shahid, F., Arshad, A., Munir, N., & Jawad, M. (2024). Nutraceutical activities of *Trigonella foenum-graecum* and *Nigella sativa* seeds in the management of diabetes-induced in albino rats. *Journal of Food Science*, 89(7), 4522–4534. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.17155>.
- Shaukat, A., et al. (2023). Mechanism of the antidiabetic action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A review. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1126272. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1126272>.
- Shirvani, S., Falahatzadeh, M., Oveili, E., Jamali, M., Pam, P., Parang, M., & Shakarami, M. (2024). The effect of *Nigella sativa* supplementation on glycemic status in adults: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 174, 106885. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2024.106885>.
- Tiwari, A., G, S., Meka, S., Varghese, B., Vishwakarma, G., & Adela, R. (2022). The effect of Nigella sativa on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Human Nutrition & Metabolism*, 28, 200146. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2022.200146>
- Wang, F., Yao, W., Yu, D., Hao, Y., Wu, Y., & Zhang, X. (2023). Protective role of thymoquinone in hyperlipidemia-induced liver injury in LDL-R-/-mice. *BMC Gastroenterology*, 23(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02895-0>