

## Review Artikel

# Pemanfaatan Teh Herbal Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) Sebagai Agen Immunostimulan Pendamping Kemoterapi Doksorubisin Pada Pasien Kanker

I Putu Agus Saputra<sup>1\*</sup>, Ni Kadek Ida Rajeswari<sup>2</sup>, Eka Indra Setyawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, [agusputu597@gmail.com](mailto:agusputu597@gmail.com)

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, [kdidarajeswari@gmail.com](mailto:kdidarajeswari@gmail.com)

<sup>3</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, [indrasetyawan@gmail.com](mailto:indrasetyawan@gmail.com)

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**– Prevalensi kanker di Indonesia terbilang cukup tinggi yang mencapai 1,79 per 1000 penduduk dan akan terus meningkat setiap tahunnya. Kanker merupakan pertumbuhan sel tidak normal yang dapat menyerang jaringan tubuh lain bahkan menyebabkan kematian. Penanganan kanker salah satunya dilakukan melalui kemoterapi. Kemoterapi golongan antibiotik antrasiklin yang banyak digunakan yaitu doksorubisin. Frekuensi penggunaan obat kemoterapi doksorubisin dalam jangka panjang akan berdampak pada menurunnya sistem imun tubuh pasien. Sehingga diperlukan imunostimulan dari bahan herbal yang berfungsi sebagai pendamping kemoterapi doksorubisin untuk meningkatkan sistem imun tubuh pasien. Biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) adalah tanaman yang diketahui memiliki aktivitas sebagai imunostimulan. Sediaan yang dipilih untuk mengaplikasikan biji jintan hitam yaitu teh herbal, dikarenakan pembuatannya mudah, praktis, dan minuman membudaya bagi masyarakat Indonesia. Tujuan dilakukannya *review* ini yaitu untuk memperbaharui pengetahuan terkini terkait pemanfaatan teh herbal biji jintan hitam sebagai agen imunostimulan pendamping kemoterapi doksorubisin serta mengetahui metode dan proses pembuatan teh herbal dari biji jintan hitam yang praktis dan efisien. Potensi dan aktivitas imunostimulan biji jintan hitam diperoleh melalui *literature review* dengan penelusuran artikel dalam rentang waktu lima tahun terakhir menggunakan beberapa *search engine* elektronik. Berbagai penelitian menunjukkan biji jintan hitam memiliki kandungan fitokimia seperti minyak atsiri (*thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, dan *thymol*) yang terbukti dapat meningkatkan aktivitas sistem kekebalan tubuh. Berdasarkan data penelitian tersebut, maka produksi agen imunostimulan dari biji jintan hitam berbasis teh herbal berpotensi dikembangkan guna menghasilkan produk herbal fungsional sebagai upaya meningkatkan sistem imun tubuh pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi doksorubisin.

**Kata Kunci**– Imunostimulan, Kanker, Kemoterapi Doksorubisin, *Nigella sativa* L., Teh Herbal.

## 1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang cukup serius di Indonesia. Ancaman kanker dari tahun ke tahun semakin meningkat seiring dengan perubahan *life style* masyarakat [1]. Kanker adalah suatu kondisi dimana terdapat sel yang tumbuh secara tidak normal dan sel tersebut dapat tumbuh serta menyerang jaringan tubuh lainnya yang bisa menyebabkan kematian [2]. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2020 terdapat sekitar 10 juta kasus kematian yang disebabkan oleh kanker di dunia. Menurut *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN), prevalensi kanker di Indonesia terbilang cukup tinggi

yaitu lebih dari 230.000 kasus kematian akibat kanker dan terdapat sekitar 400.000 kasus baru pada tahun 2020. Kemudian lebih spesifiknya, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,79 per 1000 penduduk. Menurut data lain menyatakan bahwa prevalensi kanker di Indonesia menduduki peringkat ke-8 di Asia Tenggara dan peringkat ke-23 di Asia [3].

Penanganan terhadap kanker yang umumnya dilakukan adalah melalui radioterapi, pengobatan hormon, dan kemoterapi. Kemoterapi adalah pengobatan kanker yang menggunakan bahan kimia untuk membunuh atau mencegah berkembang biaknya sel kanker [4]. Kemoterapi juga dapat menghancurkan sel-sel yang memecah dengan cepat dalam keadaan normal. Salah satu kemoterapi golongan antibiotik antrasiklin yang banyak digunakan yaitu doksorubisin [5]. Doksorubisin diisolasi dari *Streptomyces peucetius var caesius* dan efektif sebagai agen kemoterapi terhadap beberapa kelompok kanker secara luas [6], [7]. Doksorubisin memiliki mekanisme kerja dengan jalan mengikat DNA sel kanker serta menghambat enzim penting seperti topoisomerase II. Hal ini akan menyusutkan DNA dan mencegah pertumbuhan sel kanker [8]. Namun, frekuensi penggunaan obat kemoterapi doksorubisin akan berdampak negatif pada kondisi fungsional pasien karena efek sampingnya. Menurunnya sistem imun tubuh merupakan salah satu dampak negatif pengobatan doksorubisin jangka panjang. Hal ini dapat meningkatkan risiko infeksi pada pasien kanker [9]. Oleh karena itu, diperlukan imunostimulan sebagai pendamping kemoterapi untuk meningkatkan serta mempertahankan sistem imun tubuh pasien selama menjalani kemoterapi, sehingga dampak negatif penggunaan doksorubisin dalam jangka panjang dapat diminimalisir.

Belakangan ini, penggunaan bahan alam dengan gaungan slogan “*back to nature*” tengah menjadi trend di seluruh kalangan masyarakat. Slogan tersebut menunjukkan tuntutan minimnya efek negatif yang ditimbulkan dari obat berbahan dasar herbal. Pemanfaatan bahan alam yang sering ditemukan di pasaran yaitu sebagai imunostimulan [10]. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai imunostimulan yakni biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.). Jintan hitam merupakan tanaman herbal tahunan yang termasuk dalam keluarga Ranunculaceae dan termasuk tanaman yang sudah sering digunakan sebagai obat tradisional, tidak hanya di Indonesia namun juga di negara Timur Tengah [11]. Biji *Nigella sativa* dipercaya bermanfaat bagi kesehatan manusia dan dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit antara lain flu, sakit kepala, demam, asma, hipertensi, rematik, dan infeksi bakteri.

Salah satu sediaan yang dapat merealisasikan penggunaan bahan alam berupa biji jintan hitam sebagai agen imunostimulan yaitu minuman teh herbal. Teh herbal dipilih karena proses pembuatannya yang praktis dan cepat, sehingga tidak memerlukan banyak waktu dalam proses perancangan dan pembuatannya. Selain itu, teh juga merupakan minuman yang membudaya di kehidupan masyarakat Indonesia dan jenis minuman dengan peminat yang tinggi di Indonesia. Berdasarkan beberapa penelitian diketahui bahwa salah satu kandungan dari *Nigella sativa* adalah minyak atsiri. Adapaun kandungan utama minyak atsiri yaitu (timokuinon, timohidrokuinon, ditimokuinon, timol) dan tanin yang terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri dan fungi. Studi farmakologi terhadap tanaman ini telah banyak dilakukan

dalam dua dekade terakhir, dan *Nigella sativa* memiliki khasiat seperti sebagai stimulan untuk meningkatkan imunitas tubuh, antihistamin, antiinflamasi, dan antibakteri. Berdasarkan uraian tersebut, tulisan ini bertujuan untuk mengetahui potensi dan pemanfaatan biji jintan hitam dalam sediaan teh herbal sebagai agen imunostimulan pendamping kemoterapi doksorubisin pada pasien kanker menggunakan metode *literature review*.

## 2. METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel ini yaitu *narrative review* melalui penelusuran pustaka atau *literature review*, identifikasi, pencarian, serta pengunduhan referensi jurnal nasional maupun internasional. Kualifikasi jurnal penelitian yang digunakan relevan dan telah terpublikasi dengan prioritas 5 tahun terakhir dengan rentang tahun 2018-2022. Pencarian sumber dan data diperoleh menggunakan *search engine* elektronik seperti google scholar, pubmed, researchgate, dan elsevier.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### Tanaman Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)

Jintan hitam atau yang dikenal dengan *black seed* merupakan jenis tanaman rempah yang tergolong dalam famili Ranunculaceae. Jintan hitam digunakan secara luas oleh masyarakat India, Mesir, Pakistan, dan Timur Tengah Untuk mengobati berbagai macam penyakit [12]. Secara morfologi, tanaman ini memiliki tinggi 20–90 cm dan menghasilkan 5–10 bunga dengan kelopak yang biasanya berwarna putih, biru pucat, ungu pucat, atau dalam beberapa kasus, biru tua [13]. Selain itu, jintan hitam memiliki ciri batang tegak bercabang dengan warna batang hijau hingga hijau tua. Daunnya berwarna hijau yang berubah menjadi merah seiring bertambahnya usia tanaman. Buah tanaman ini terdiri dari tiga sampai enam karpel, dan masing-masing mengandung biji. Bijinya berukuran bulat telur (2 sampai 3,5 mm) terdiri dari tiga sampai empat sudut berbutir halus, warnanya menjadi hitam setelah matang [14]. Budi daya perbanyakan tanaman dilakukan dengan biji [15]. Adapun klasifikasi jintan hitam yaitu sebagai berikut: [16]

Kingdom : Plantae  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Ordo : Ranunculales  
Famili : Ranunculaceae  
Genus : *Nigella*  
Spesies : *Nigella sativa*



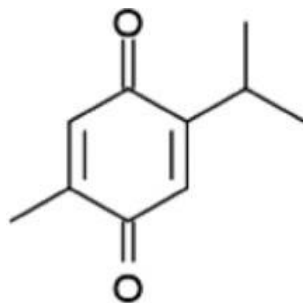
Gambar 1. *Nigella sativa* L. [17]

### **Kandungan Fitokimia Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)**

Berbagai penelitian telah mengungkapkan kandungan kimia dari biji jintan hitam. Salah satu senyawa bioaktif dari biji *Nigella sativa* yang telah dilaporkan dalam literatur diantaranya yang termasuk bioaktif terpenting adalah timokuinon. Selain itu, kandungan utama lainnya yang dilaporkan dari berbagai varietas *Nigella sativa* yaitu sterol dan saponin, senyawa fenolik, alkaloid, konstituen lipid dan asam lemak baru, dan minyak atsiri dengan komposisi yang bervariasi [18]. Menurut penelitian Amanulloh dan Krisdayanti (2019),

Biji jintan hitam mengandung *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, *thymol*, *carvacrol*, *nigellicine*, *nigellimine-x-oxide*, *nigellidine*, dan *alpha-hedrin*. *Tymoquinone* merupakan zat anti alergi dan anti inflamasi yang dapat membantu meningkatkan sistem kekebalan tubuh pasien asma. *Thymohydroquinone* di sisi lain, memiliki sifat antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli*. [11].

Kemudian, Srinivasan (2018) melaporkan bahwa biji jintan hitam mengandung protein (26,7%), lemak (28,5%), karbohidrat (24,9%), serat kasar (8,4%), dan abu total (4,8%). Biji jintan hitam juga mengandung berbagai vitamin dan mineral dalam jumlah yang cukup, seperti Cu, P, Zn, dan Fe. Banyak senyawa aktif telah diidentifikasi dalam biji jintan hitam. Senyawa aktif terpenting adalah timokuinon (TQ) (30%–48%), timohidrokuinon, ditimokuinon (nigellon), P -cymene (7%–15%), carvacrol (6%–12%), 4-terpineol (2%–7%), T-anethole (1% –4%), seskuiterpen longifolene (1% –8%),  $\alpha$ -pinene, dan timol. *Nigella sativa* juga mengandung senyawa lain seperti carvone, limonene, citronellol dalam jumlah sedikit, dan dua jenis alkaloid, yaitu alkaloid isoquinoline (misalnya nigellicimine dan nigellicimine-N-oksida) dan alkaloid pirazol (misalnya nigellidine dan nigellicine). Biji nigella mengandung minyak lemak yang kaya akan asam lemak tak jenuh, berupa asam linoleat (50%– 60%), asam oleat (20%), asam eikosadienoat (3%), dan asam dihomolinoleat (10%), dan asam lemak jenuh (palmitat dan asam stearat) mencapai 30 persen.  $\alpha$ -Sitosterol adalah sterol utama, menyumbang 44% –54% dari total sterol diN.sativaminyak, diikuti oleh stigmasterol (6,57%–20,9% dari total sterol) [19].



Gambar 2. Thymoquinone (Bioaktif Utama Biji Jintan Hitam) [19]

### **Kanker dan Kaitannya dengan Kemoterapi Doksorubisin**

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak normal, tidak terkontrol yang dapat menyerang jaringan tubuh normal dan termasuk penyakit mematikan [20]. Penyebab timbulnya kanker yaitu karena sel-sel yang menyimpang dapat berkembang tanpa henti. Pertumbuhan ini disebabkan oleh rusaknya (mutasi) beberapa gen. Penelitian lain menunjukkan bahwa bahan

kimia karsinogenik dapat menyebabkan kanker. Sitokrom P450 mengubah benzo(a)pyrene, molekul prakarsinogenik, menjadi karsinogen aktif. Karsinogen aktif sangat reaktif, dengan cepat menyerang kelompok nukleofilik pada DNA, RNA, dan protein, sehingga mengakibatkan mutasi. Gen P53 menghasilkan protein p53 yang bertindak sebagai penekan tumor. Mutasi pada gen p53 menandai dimulainya karsinogenesis. Protein p53 mutan diproduksi oleh gen p53 yang diubah. Protein p53 mutan meningkat pada jaringan tumor dan serum darah pada pasien kanker [21].

Umumnya kanker diterapi melalui metode radioterapi, pengobatan hormon, dan kemoterapi. Kemoterapi merupakan penggunaan bahan kimia dalam upaya menghambat sel ganas seperti kanker. Agen kemoterapi juga menghancurkan sel-sel yang membelah dengan cepat dalam keadaan normal. Salah satu agen kemoterapi golongan antibiotik antrasiklin yang cukup sering digunakan yaitu doksorubisin [5]. Doksorubisin (DOX) adalah salah satu obat sitostatik terpenting yang digunakan dalam bidang kemoterapi kanker. Doksorubisin bekerja dengan mengganggu pertumbuhan sel kanker yang berkembang pesat di mana ia berikatan dan berinterkalasi ke dalam untai DNA, sehingga menghambat biosintesis DNA dan RNA lebih lanjut, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel [22]. Pengobatan dengan menggunakan doksorubisin jangka panjang dapat menimbulkan efek samping. Salah satu efek samping yang cukup berbahaya yaitu penekanan sistem imun. Doksorubisin menekan sistem imun dengan menurunkan tingkat ekspresi IL-2, produksi interferon, Natural Killer cell (sel NK), proliferasi limfosit, dan rasio CD4+ /CD8+ [23]. Menurut Raksamiharja *et al.* (2012), penurunan produksi interferon lebih spesifik pada interferon- $\gamma$ . Salah satu kemungkinan penyebab stres oksidatif akibat penurunan ekspresi CD4+ ialah melalui mekanisme jalur lipid peroksidase [23], [24].

Penekanan sistem imun dapat menyebabkan efek yang lebih fatal, seperti tumbuhnya kanker baru, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* (PML), penyakit kardiovaskular, disregulasi imun, dan infeksi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Riminton *et al* (2011), pasien dengan agen immunosupresan akan rentan mengalami infeksi seperti *Pyogenic bacteria*, *Tuberculosis*, *Nontuberculosis mycobacteria*, dan infeksi lainnya [25]. Hal ini juga didukung oleh pernyataan dari Bakos *et al* (2018), dimana pasien dapat mengalami infeksi akibat adanya penurunan proliferasi sel NK dan sel T seperti hasil studinya pada model tikus dan sukarelawan manusia sehat [26]. Dalam penelitian Abdel Sattar *et al* (2019), hewan uji yang diberi perlakuan doksorubisin menunjukkan beberapa gejala toksisitas, seperti penurunan berat badan, penurunan nafsu makan, hematopoietik, penurunan fungsi ginjal dan hati, serta penekanan sistem kekebalan tubuh [27]. Kemudian pada penelitian Kasianningsih *et al* (2011), pemberian doksorubisin terbukti dapat menginduksi immunosupresan yang ditandai dengan penurunan jumlah sel imun paling tinggi dibanding kelompok pengujian lain, yaitu kelompok uji yang menggunakan ko-kemoterapi) [28].

### **Imunostimulan**

Dengan berbagai studi yang disebutkan diatas, hal ini menandakan bahwasanya penggunaan ko-kemoterapi atau agen immunostimulan sangat diperlukan untuk melawan efek

penekan sistem imun doksorubisin. Imunomodulator merupakan obat yang dapat mengubah respons imun dengan meningkatkan sistem pertahanan bawaan dan adaptif, serta dapat bertindak sebagai immunosupresan dan immunostimulan. Immunostimulan juga dikenal sebagai immunostimulator, adalah zat (obat atau nutrisi) yang meningkatkan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi dan penyakit dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem kekebalan tubuh [29]. Immunostimulan bekerja dengan menyeimbangkan kembali sistem kekebalan tubuh dengan meningkatkan kekebalan baik spesifik ataupun non-spesifik. Sel T dan sel B yang dihasilkan oleh timus dan sumsum tulang belakang adalah sel sistem kekebalan yang paling umum. Sel-sel ini dapat diaktifkan selama perkembangan sel yang dapat dilakukan stimulasi dengan suatu immunostimulan [30].

### **Aktivitas Immunostimulan Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)**

Penyebab gangguan atau menurunnya sistem kekebalan tubuh manusia bisa disebabkan oleh adanya pengobatan kemoterapi doksorubisin pada pasien kanker. Melemahnya imunitas tubuh akibat paparan ringan sekalipun akan menimbulkan manifestasi klinis yang sangat mengganggu, terlebih jika terjadi serangan agen infeksius yang ganas. Imunitas atau juga dikenal sebagai daya tahan tubuh adalah reaksi tubuh terhadap bahan kimia eksternal. Respon imun merupakan reaksi terkoordinasi sel dan/atau molekul terhadap bakteri atau agen lain, sehingga ketika kondisi imun memburuk, pertahanan tubuh menurun dan tubuh menjadi lebih rentan terhadap penyakit. Makrofag memainkan peran penting dalam mediasi respon imun, dan mereka juga dikenal sebagai *Antigen-Presenting Cells* (APCs) karena mereka mengambil, mencerna, dan menyajikan benda asing ke agen sistem imun lain seperti sel T dan sel B.

Diketahui juga bahwa terdapat banyak sel dan bahan kimia larut yang dilepaskan oleh sel-sel ini mempengaruhi respon imun. Limfosit, sel fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit, dan makrofag), sel aksesori, dan sel jaringan merupakan sel utama yang terlibat dalam respon imunologi. Beberapa senyawa terlarut disekresikan, termasuk antibodi, komplemen, mediator inflamasi, dan sitokin. Sel-sel lain dalam jaringan dapat berperan dalam respons imun dengan memberi sinyal kepada limfosit atau bereaksi terhadap sitokin yang dihasilkan oleh limfosit atau makrofag serta respon imun adaptif. Limfosit B dan limfosit T adalah dua jenis limfosit. Darah, getah bening, dan organ limfoid (timus, kelenjar getah bening, limpa, dan usus buntu) mengandung sejumlah besar limfosit [31].

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui potensi biji jintan hitam sebagai immunostimulan, namun penelitian yang dilakukan sejak 5 tahun terakhir terbatas yang membahas aktivitas immunostimulan tanaman ini. Dari penelitian yang sudah ada, terbukti bahwa *Nigella sativa* dapat meningkatkan respon imun pada manusia. Serbuk biji *Nigella sativa* dapat meningkatkan rasio limfosit T-helper terhadap T-suppressor sebesar 72% dan meningkatkan jumlah serta fungsi sel T-killer [32]. Hal ini menandakan bahwasanya biji jintan hitam mempunyai efek potensial yang baik terhadap imunitas seluler yang diperantarai sel T. Efek immunostimulasi *Nigella sativa* diperkirakan dengan cara meningkatkan respon imunitas seluler.

Tabel 1. Penelitian Aktivitas Imunostimulan Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)

No	Sampel	Metode	Hasil Aktivitas Imunostimulan	Pustaka
1	Ekstrak etanol biji jintan hitam ( <i>Nigella sativa</i> L.)	Aglutinasi, perhitungan jumlah sel leukosit	Pada hewan uji mencit putih jantan, ekstrak etanol biji jintan hitam ( <i>Nigella sativa</i> ) terbukti dapat meningkatkan titer antibodi secara signifikan, meningkatkan jumlah limfosit dan monosit, serta menurunkan jumlah neutrofil segmen dan neutrofil batang secara signifikan ( $P < 0,01$ ). Hal tersebut menandakan peningkatan jumlah limfosit, monosit serta titer antibody dan terjadi penurunan jumlah neutrophil segmen, eosinophil serta neutrophil batang	[33]
2	Ekstrak etanol biji jintan hitam	Metode lateks dan metode <i>nitro blue tetrazolium</i> (NBT) <i>reduction assay</i>	Dalam penelitian ini terbukti bahwa ekstrak etanol biji jintan hitam dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Aktivitas fagositosis makrofag sangat penting dalam proses eliminasi patogen intraseluler. Obat atau agen imunomodulator telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian untuk meningkatkan efektifitas fagositosis makrofag dalam menghilangkan <i>Listeria</i> dan meningkatkan respon imun seluler. <i>Thymoquinone</i> (komponen bioaktif <i>Nigella sativa</i> ) telah terbukti merangsang ekspresi TLR-4. Hal ini menunjukkan bahwa <i>thymoquinone</i> dapat meningkatkan aktivitas fagositosis <i>in vitro</i> dengan mengaktifkan reseptor TLR-4 pada makrofag. <i>Thymoquinone</i> juga telah dibuktikan dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag dengan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IFN- $\gamma$ , atau IL-12 atau aktivasi limfosit Th1/Th2 dan sel T sitotoksik.	[34]
3	Ekstrak heksan biji jintan hitam	Uji fagositosis secara <i>in vitro</i>	Secara <i>in vitro</i> , induksi DMBA (7,12 dimetilbenz ( $\alpha$ ) antrasen) dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag tikus betina galur SD ( <i>sporage dawley</i> ) yang distimulasi oleh ekstrak heksana biji jintan hitam ( <i>Nigella sativa</i> L.).	[35]
4	Ekstrak biji jintan hitam	ELISA	Ekstrak biji jintan hitam mempunyai potensi imunomodulator, dan ekstrak n-heksan mempunyai potensi	[36]



			<p>imunostimulan, dengan persentase rata-rata aktivitas fagositosis makrofag sebesar 89,5% dan kapasitas fagositosis makrofag sebesar 1204 lateks, serta hasil uji IgG.</p> <p>Kemudian Hasil fagositosis makrofag untuk n-heksana sebesar 84,20% dan kapasitas fagositosis makrofag sebesar 1204 lateks dan IgG yaitu 1,598</p>	
5	Ekstrak etanol <i>Nigella sativa</i>	Kromatografi gas dan spektrum massa secara in vitro dengan uji proliferasi sel dengan garis sel	<p>Hasil menunjukkan bahwa terdapat 13 konstituen (puncak) biokimia yang telah diidentifikasi dengan ekstrak etanol <i>Nigella sativa</i>. Aktivitas relatif maksimum proliferasi sel <math>138,77 \pm 0,44\%</math> dinyatakan pada <math>25 \mu\text{g/ml}</math> oleh <i>Nigella sativa</i>. Sehingga hal ini menandakan bahwasanya ekstrak etanol biji jintan hitam mempunyai aktivitas stimulasi pada sel makrofag dan berguna untuk memodulasi fungsi kekebalan tubuh.</p>	[37]
6	Ekstrak <i>Nigella sativa</i>	Uji <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	<p>Dilakukan analisis temuan eksperimental secara <i>in vitro</i> dan juga <i>in vivo</i> yang dilaporkan sehubungan dengan kemampuan <i>Nigella sativa</i> dan TQ (timokuinon) untuk memodulasi peradangan, respon imun adaptif seluler dan humoral, dan paradigma Th1/Th2. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa ekstrak N. sativa dan TQ dapat digunakan untuk mengembangkan agen terapeutik untuk mengatur reaksi imun dalam berbagai kondisi menular dan tidak menular, termasuk alergi, autoimunitas, dan kanker.</p>	[17]
7	Ekstrak etanol biji jintan hitam dan ekstrak kasumba turat	Menggunakan cairan peritoneal yang dipulas pada gelas objek, diwarnai dengan pewarnaan giemsa lalu diamati menggunakan an mikroskop.	<p>Berdasarkan penelitian Akrom <i>et al</i> (2019), kombinasi ekstrak kasumba turat dan ekstrak etanol biji jintan hitam dapat berperan sebagai imunomodulator, dengan nilai persen aktivitas sebesar 97,04% untuk kombinasi I, 98,41% untuk kombinasi II, dan 97,51% untuk kombinasi III. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak cassumba turate dan ekstrak biji jintan hitam memberikan dampak meningkatkan aktivitas fagositik sel makrofag setara dengan meningkatkan aktivitas fagositik sel makrofag kontrol positif.</p>	[38]

8	Ekstrak etanol biji jintan hitam	Tikus Sprague Dawley betina berumur 14-30 hari digunakan sebagai hewan uji. Dua kelompok hewan percobaan dibentuk. Setelah diinduksi DMBA, diberikan ekstrak biji jintan hitam secara oral dengan dosis 5,25 dan 125 mg/kgBB/hari.	Penelitian dilakukan selama 14 hari dan didapatkan bahwa ekstrak etanol biji jintan hitam tidak berpengaruh terhadap komposisi sel darah tepi, namun formulasi BCS terbukti meningkatkan aktivitas sekresi IFN dan menghambat kerja DMBA dalam menghambat aktivitas limfosit. Pemberian biji jintan hitam dosis 125 mg/kgBB/hari menghasilkan limfosit dengan aktivitas sekresi IFN- $\gamma$ paling besar.	[39]
9	Ekstrak biji jintan hitam 1000 mg/mL	ELISA	Berdasarkan penelitian Listiani dan Susilawati (2013), dinyatakan bahwa ekstrak biji jintan hitam dengan dosis 1000 mg/mL dapat meningkatkan persentase neutrofil, menurunkan IL-4, dan meningkatkan proliferasi dan sekresi IFN- $\gamma$	[30]
10	Ekstrak <i>Nigella sativa</i>	Pemeriksaan tes darah lengkap secara <i>flow cytometry</i>	Pemberian <i>Nigella sativa</i> kepada anak penderita asma menunjukkan nilai p/sig uji Kruskal Wallis sebesar 0,169, lebih besar dari 0,05. Hal ini menunjukkan terdapat penurunan jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan setelah penambahan <i>Nigella sativa</i> dan peningkatan jumlah neutrophil pada kelompok kontrol	[40]
11	Ekstrak <i>Nigella sativa</i>	ELISA dan <i>flow cytometry</i>	Pemberian ekstrak biji jintan hitam pada anak penderita asma ringan dan sedang menghasilkan perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah pengobatan pada kelompok A (asma ringan + terapi standar) ( $p = 0,032$ ), namun tidak pada kelompok B (asma sedang + terapi standar) ( $p = 0,061$ ), C (asma ringan + terapi standar + ekstrak biji jintan hitam) ( $p = 0,157$ ), atau D (asma sedang + terapi standar + ekstrak biji jintan hitam) ( $p = 0,718$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji jintan hitam kepada anak penderita asma ringan hingga sedang yang mendapat pengobatan standar mampu menurunkan proporsi sel limfosit CD4+ dan CD8+ IL-5.	[41]

### **Proses Pembuatan Teh Herbal Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.)**

Teh merupakan minuman yang membudaya di kehidupan masyarakat Indonesia dan juga merupakan jenis minuman dengan peminat yang tinggi di Indonesia. Minuman teh ini juga digemari oleh seluruh golongan umur karena selain memberikan efek menyegarkan juga mempunyai manfaat bagi kesehatan. Konsumsi teh di pasar dalam negeri meningkat cukup signifikan yaitu sebesar 4% per tahunnya selama kurun waktu 2005-2021. Pada tahun 2021 konsumsi teh di Indonesia mencapai 129.529 ton [42]. Teh herbal berbeda dengan teh pada umumnya karena tidak diolah dari tanaman teh (*Camellia sinensis*), melainkan dapat diolah dengan menggunakan bagian tanaman seperti biji, buah atau bunga, batang, dan akar. Dimana bahan baku yang digunakan dalam pembuatan teh herbal memiliki banyak khasiat dan digunakan sebagai pengobatan tradisional yang terbukti ampuh. Mengonsumsi teh herbal dengan kandungan biji jintan hitam dapat menjadi agen imunostimulan sebagai pendamping kemoterapi doksorubisin pada pasien kanker. Biji jintan hitam kaya akan minyak atsiri dimana salah satu bioaktif yang terpenting yaitu timokuinon. *Nigella sativa* dengan kandungan timokuinon dapat digunakan sebagai imunostimulan karena dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Minuman teh herbal dipilih karena proses pembuatannya yang mudah, praktis, dan minuman yang membudaya bagi masyarakat Indonesia. Selain itu, manfaat yang dirasakan apabila mengonsumsi teh herbal yaitu dapat merelaksasi tubuh serta menambah energi dalam tubuh[43].

Proses pembuatan teh herbal biji jintan hitam melalui beberapa tahapan, dimana dimulai dari tahapan pencarian bahan baku yaitu biji jintan hitam yang berkualitas baik. Setelah didapatkan bahan baku dilakukan sortasi basah dengan tujuan untuk memisahkan kotoran atau bahan asing yang menempel pada bahan. Pada tahap ini juga dilakukan pemilihan biji yang memiliki kualitas kurang baik, seperti rusak, terdapat serangga atau kotoran lainnya. Selanjutnya dilakukan proses pencucian yang dilakukan dengan tujuan untuk membersihkan biji jintan hitam dari pengotor. Pencucian ini dilakukan dengan menggunakan air bersih mengalir dan dapat digunakan wadah cuci yang berlubang kecil agar air yang bersisi kotoran sebelumnya tidak bercampur. Lalu dilakukan proses pengeringan dengan meletakkan biji jintan hitam yang sudah kering pada wadah yang bersih dan dikeringkan diatas sinar matahari hingga kering. Setelah kering, dilanjutkan dengan melakukan sortasi kering dengan tujuan memisahkan pengotor yang hinggap ketika melakukan proses pengeringan. Setelah itu, biji jintan yang sudah kering dan bersih dilakukan pengecilan ukuran atau penghalusan dengan bantuan blender dengan cara dimasukkan biji jintan hitam secukupnya ke dalam blender dan dihaluskan hingga merata. Tahap selanjutnya yaitu perebusan serbuk *Nigella sativa*. Dimasukkan serbuk *Nigella sativa* yang sebelumnya sudah dihaluskan ke dalam wajan, lalu ditambahkan air secukupnya dan dipanaskan hingga mendidih dan warna hasil didihan berubah menjadi agak kecoklatan. Selanjutnya dilakukan penirisan dan penyaringan hasil air rebusan dan dimasukkan ke dalam botol ataupun gelas minuman.

#### **4. KESIMPULAN**

Kanker merupakan salah satu penyakit yang paling mengancam di bidang kesehatan. Salah satu penanganan kanker yaitu melalui kemoterapi. Kemoterapi doksorubisin merupakan jenis

kemoterapi obat-obatan yang umum digunakan. Namun, frekuensi penggunaan obat kemoterapi doksorubisin akan berdampak negatif pada menurunnya sistem imun tubuh pasien. Sehingga diperlukan agen imunostimulan dari bahan herbal yang dapat mempertahankan kekebalan tubuh pasien selama menjalani kemoterapi. Biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) adalah salah satu tumbuhan yang berkhasiat sebagai agen imunostimulan. Berbagai penelitian telah dilaporkan mengenai aktivitas imunostimulan yang dimiliki oleh biji jintan hitam. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan hasil positif dimana biji jintan hitam dapat digunakan sebagai agen imunostimulan dengan mekanisme meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Kandungan fitokimia biji jintan hitam yang dilaporkan dari beberapa penelitian membuktikan bahwa tanaman ini mengandung beberapa minyak atsiri seperti *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, dan *thymol*) yang terbukti dapat meningkatkan aktivitas sistem kekebalan tubuh. Oleh sebab itu, teh herbal biji jintan hitam memiliki potensi sebagai agen imunostimulan terhadap efek samping penekanan imun kemoterapi doksorubisin. Namun, pengujian yang dilakukan masih terbatas pada uji in vitro dan in vivo. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dan terkini terutama terkait uji klinis, keamanan, efektivitas, optimasi formula, serta dosis ekstrak agar didapatkan efek imunostimulan yang optimal.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada seluruh pihak yang terlibat dalam penyusunan *review* artikel ini, sehingga *review* artikel ini dapat diselesaikan dengan tepat waktu. *Review* artikel ini tentunya masih jauh dari kata sempurna dimana terdapat beberapa kekurangan dalam penyajiannya. Besar harapan penulis semoga *review* artikel ini dapat bermanfaat bagi khalayak pembaca.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] W. Pertiwi, D. Arisanty, and L. Linosefa, "Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* lin) Terhadap Viabilitas Cell Line Kanker Payudara T47D Secara In Vitro," *J. Kesehat. Andalas*, vol. 9, no. 1S, pp. 165–170, 2020, doi: 10.25077/jka.v9i1s.1173.
- [2] L. Rahayuwati, I. A. Rizal, T. Pahria, M. Lukman, and N. Juniarti, "Pendidikan Kesehatan tentang Pencegahan Penyakit Kanker dan Menjaga Kualitas Kesehatan," *Media Karya Kesehat.*, vol. 3, no. 1, pp. 59–69, 2020, doi: 10.24198/mkk.v3i1.26629.
- [3] Kemenkes RI, "Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018," *Kemntrian Kesehat. RI*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2018.
- [4] E. Yanti, H. Harmawati, V. Irman, and R. I. Sari Dewi, "Peningkatan Kesiapan Pasien Kanker Menjalani Kemoterapi," *J. Abdimas Saintika*, vol. 3, no. 1, p. 85, 2021, doi: 10.30633/jas.v3i1.1102.
- [5] A. Alam, "Chemotherapy Treatment and Strategy Schemes: A Review," *Open Access J. Toxicol.*, vol. 2, no. 5, 2018, doi: 10.19080/oajt.2018.02.555600.
- [6] K. B. Wallace, V. A. Sardão, and P. J. Oliveira, "Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy," *Circ. Res.*, vol. 126, no. 7, pp. 926–941, 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314681.
- [7] B. Kalyanaraman, "Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree?," *Redox Biol.*, vol. 29, no.

- November 2019, p. 101394, 2020, doi: 10.1016/j.redox.2019.101394.
- [8] A. N. O. Sebayang, “Efek Kardiotoksik Obat Kemoterapi Doxorubicin,” *JIMKI J. Ilm. Mhs. Kedokt. Indones.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–5, 2021, doi: 10.53366/jimki.v7i1.387.
- [9] S. Chen *et al.*, “Carrier-free nanoassembly of doxorubicin prodrug and siRNA for combinationally inducing immunogenic cell death and reversing immunosuppression,” *Nano Today*, vol. 35, p. 100924, 2020, doi: 10.1016/j.nantod.2020.100924.
- [10] M. Andriani, M. Sanuddin, R. Dewi, H. Apria, S. Emilia Nasril Prodi Farmasi, and S. Harapan Ibu Jambi, “Back to Nature, Sehat Bersama Herbal di RT 16 Kelurahan Lebak Bandung, Jelutung Kota Jambi,” *J. Pengabd. Masy.*, vol. 05, no. 03, pp. 1079–1087, 2022.
- [11] M. Amanulloh and E. Krisdayanti, “Jintan Hitam sebagai Imunomodulator dan Anti Inflamasi pada Pasien Asma,” *J. Penelit. Perawat Prof.*, vol. 1, no. 1, pp. 115–120, 2019, doi: 10.37287/jppp.v1i1.32.
- [12] Aulia Lairanisa and Bertha Rusdi, “Studi Literatur Potensi Tanaman Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.) dalam Penanganan Demensia,” *Bandung Conf. Ser. Pharm.*, vol. 2, no. 2, pp. 222–230, 2022, doi: 10.29313/bcsp.v2i2.3961.
- [13] A. Ahmad *et al.*, “A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb,” *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 3, no. 5, pp. 337–352, 2013, doi: 10.1016/S2221-1691(13)60075-1.
- [14] M. Hebidi, “Contribution à l ’ étude de la graine de nigelle ou cumin noir *Nigella sativa* L Medhi Hebidi To cite this version : HAL Id : dumas-02163603 TITRE :,” 2019.
- [15] F. Safithri, “Potensi Biji Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) Dalam Regenerasi Pankreas Secara Endogen Pada Diabetes Mellitus Tipe-2,” *Saintika Med.*, vol. 13, no. 2, p. 76, 2017, doi: 10.22219/sm.v13i2.5527.
- [16] D. A. Hasanah and S. Epid, “Pengaruh Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Terhadap Sindrom Metabolik Pada Wanita Menopause,” *Medula*, vol. 9, no. 2, pp. 346–350, 2019, [Online]. Available: <https://doi.org/10.53089/medula.v9i2.281>
- [17] A. F. Majdalawieh and M. W. Fayyad, “Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review,” *Int. Immunopharmacol.*, vol. 28, no. 1, pp. 295–304, 2015, doi: 10.1016/j.intimp.2015.06.023.
- [18] I. Botnick *et al.*, “Distribution of primary and specialized metabolites in *Nigella sativa* seeds, a spice with vast traditional and historical uses,” *Molecules*, vol. 17, no. 9, pp. 10159–10177, 2012, doi: 10.3390/molecules170910159.
- [19] K. Srinivasan, “Cumin (*Cuminum cyminum*) and black cumin (*Nigella sativa*) seeds: Traditional uses, chemical constituents, and nutraceutical effects,” *Food Qual. Saf.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–16, 2018, doi: 10.1093/fqsafe/fyx031.
- [20] S. Pangribowo, “Beban Kanker di Indonesia,” pp. 1–8, 2019.
- [21] I. S. Liambo, A. Frisitohady, and M. H. Malaka, “Review: Patofisiologi, epidemiologi, dan lini sel kanker payudara,” *Pharmauho J. Farm. Sains dan Kesehat.*, vol. 8, no. 1, pp. 17–22, 2022, doi: 10.33772/pharmauho.v8i.
- [22] R. Lin, L. S. Ng, and C. H. Wang, “In vitro study of anticancer drug doxorubicin in PLGA-based microparticles,” *Biomaterials*, vol. 26, no. 21, pp. 4476–4485, 2005, doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.11.014.
- [23] I. Rahmawati Sutejo, K. Martha Ariesaka, F. Adi Prasetyo, M. Taufiqurrahman, A. Yuanita Insani, and B. Givya Ariansari, “Immunostimulant Effect of Garlic Chives Leaf Ethanolic Extract (*Allium tuberosum*) by Increasing Level of Antioxidant at Rats

- Doxorubicin-Induced Rats,” *Indones. J. Cancer Chemoprevention*, vol. 7, no. 3, pp. 93–98, 2016.
- [24] R. Raksamiharja, K. Sy, M. Z. S., A. Novarina, and E. Sasmito, “Elettaria cardamomum Distillate Increases Cellular Immunity in Doxorubicin Treated Rats,” *Indones. J. Cancer Chemoprevention*, vol. 3, no. 3, p. 437, 2012, doi: 10.14499/indonesianjcanchemoprev3iss3pp437-443.
- [25] D. S. Riminton, H. P. Hartung, and S. W. Reddel, “Managing the risks of immunosuppression,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 24, no. 3, pp. 217–223, 2011, doi: 10.1097/WCO.0b013e328346d47d.
- [26] O. Bakos, C. Lawson, S. Rouleau, and L. H. Tai, “Combining surgery and immunotherapy: Turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity,” *J. Immunother. Cancer*, vol. 6, no. 1, pp. 1–11, 2018, doi: 10.1186/s40425-018-0398-7.
- [27] K. Chester, S. Zahiruddin, A. Ahmad, W. Khan, S. Paliwal, and S. Ahmad, “Bioautography-based Identification of Antioxidant Metabolites of Solanum nigrum L. and Exploration Its Hepatoprotective Potential agChester, K. et al. (2017) ‘Bioautography-based Identification of Antioxidant Metabolites of Solanum nigrum L. and Explorati,” *Pharmacogn. Mag.*, vol. 13 (Suppl, no. 62, pp. 179–188, 2017, doi: 10.4103/pm.pm.
- [28] S. Kasianningsih, E. Rivanti, R. H. Pratama, N. R. Pratama, M. Ikawati, and E. Meiyanto, “Taraxacum officinale Leaves Ethanolic Extract as Immunostimulatory Agent For Reducing Side Effect of Doxorubicin in Sprague Dawley Rats,” *Indones. J. Cancer Chemoprevention*, vol. 2, no. 1, p. 135, 2011, doi: 10.14499/indonesianjcanchemoprev2iss1pp135-140.
- [29] Martinus *et al.*, “Penggunaan Imunostimulan,” *Mdvi*, vol. 46, pp. 111–115, 2019.
- [30] N. Listiani and Y. Susilawati, “Potensi Tumbuhan Sebagai Immunostimulan,” *Farmaka*, vol. 17, no. 2, pp. 1–15, 2013.
- [31] A. Christobed, R. Purnawati, and N. Susilaningsih, “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper Crocatum) Dosis Bertingkat Terhadap Proliferasi Limfosit Limpa Mencit Balb/C Yang Diinfeksi Salmonella Typhimurium,” *J. Kedokt. Diponegoro*, vol. 6, no. 2, pp. 337–346, 2017.
- [32] F. Sulistiawati and M. Radji, “Potensi Pemanfaatan Nigella sativa L. sebagai Immunomodulator dan Antiinflamasi,” vol. 1, no. 2, 2014.
- [33] Y. Aldi and S. Suhatri, “Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Jintan Hitam (Nigella sativa Linn.) terhadap Titer Antibodi dan Jumlah Sel Leukosit pada Mencit Putih Jantan,” vol. 1, no. 1, p. 35, 2015.
- [34] Akrom, A. Widjaya, and T. Armansyah, “Ethanolic Extract of Black Cumin (Nigella sativa) Seed Increases Macrophage Phagocytic Activity of Swiss Mice Infected with Lysteria monocytogenes,” *J. Kedokt. Hewan*, vol. 9, no. 2, pp. 94–100, 2015.
- [35] A. Fatimah, “The Effects Of Hexane Extracts From Black Cumin Seeds To The Phagocytic Activity Of Macrophages Sd ( Sprague Dawley ) Strain Meningkatkan Aktivitas Fagositosis Makrofag Tikus Betina Galur Sd ( Sprague Dawley ) Yang Diinduksi Dmba The Effects Of Hexane Ext,” no. April, 2016.
- [36] R. Prastiwi, A. Iqbal, and A. Kristi, “Aktivitas Immunomodulator Ekstrak n-Heksana, Etil Asetat, dan Metanol Biji Jinten Hitam (Nigella sativa L.) Immunomodulator Activity of n-Hexane, Ethyl Acetate and Methanol Extract of Black Cumin Seeds (Nigella sativa L.),” *J. Pharm. Sci. Pharm. Pract.*, vol. 2, no. 2, 2015.

- [37] M. Sheik Noor Mohamed, K. Jaikumar, S. Marimuthu, W. John Wyson, D. Anand, and P. Saravanan, "In vitro immunostimulation activity of *Nigella sativa* Linn. And *psoralea Corylifolia* Linn. seeds using a murine macrophage cell line," *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 10, no. 3, pp. 329–332, 2017, doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16227.
- [38] S. S. Mukrimaa *et al.*, "Uji Efek Imunomodulator Kombinasi Ekstrak Etanol Kasumba Turate (*Carthamus Tinctorius* L.) Dan Ekstrak Etanol Jintan Hitam (*Nigella Sativa* ).," *J. Penelit. Pendidik. Guru Sekol. Dasar*, vol. 6, no. August, p. 128, 2016.
- [39] A. Akrom, T. Hidayati, S. Sagiran, and I. Indrayanti, "Black Cumin Seeds Extract Increase Lymphocyte Activity in IFN- $\gamma$  Secretion in Sprague Dawley Rat (SD) Induced by Dimethylbenzanthracene," *Indones. J. Cancer Chemoprevention*, vol. 10, no. 3, p. 140, 2019, doi: 10.14499/indonesianjcanchemoprev10iss3pp140-148.
- [40] R. Anak, I. Anak, R. S. Saiful, and A. Malang, "Pengaruh *Nigella sativa* Terhadap Jumlah Neutrofil dan Perbaikan Scoring Asthma Control Test Pada Anak Asma," vol. 6, no. September, 2019.
- [41] T. N. Wirawan, W. Barlianto, and H. C. Kusuma, "Pengaruh *Nigella Sativa* Terhadap Cd4+I15, Cd8+I15, Dan Kadar Interleukin 5 Serum Pada Anak Asma Ringan Dan Sedang," *Maj. Kesehat.*, vol. 6, no. 2, pp. 86–95, 2019, doi: 10.21776/ub.majalahkesehatan.006.02.2.
- [42] P. Puncak Anjani, S. Andrianty, and T. D. Widyaningsih, "Pengaruh Penambahan Pandan Wangi Dan Kayu Manis Pada Teh Herbal Kulit Salak Bagi Penderita Diabetes Effect of Addition of Fragrant Pandannus and Cinnamon in Herbal Tea by Peel of Snake Fruit for Diabetic," 2015.
- [43] N. I. E. Jayani, K. C. Rani, N. K. Darmasetiawan, and E. Tandelilin, "Perbaikan Sarana Produksi Teh Kelor," *JCES (Journal Character Educ. Soc.*, vol. 3, no. Vol 3, No 2 (2020): JULI, pp. 277–288, 2020, [Online]. Available: <http://journal.ummat.ac.id/index.php/JCES/article/view/2321>