

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Kadar Kolesterol Total Darah pada Mencit Model Hiperkolesterolemia

The Effect of Giving Ethanol Extract of Black Cumin Seed (*Nigella sativa*) to Total Blood Cholesterol Level in Mice of Hypercholesterolemia Model

¹Rangga Wijaya, ²Herri S. Sastramihardja, ²R. Anita Indriyanti

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Islam Bandung

²Departemen Farmakologi Universitas Islam Bandung

Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: ¹dedenranga46@gmail.com, ²kreeshna.angel@gmail.com

Abstract. The factor of cardiovascular diseases is the excessive fat deposit, especially cholesterol on inner wall of blood capillary. One of plant that usually consumed and trusted can lowering blood cholesterol is black cumin a.k.a habbatusauda (*Nigella sativa*). The purpose of this research was to describe the effect of black cumin a.k.a habbatusauda seed extract against total blood cholesterol level. This research method was analytic with experimental design. The subject was 30 male DDY mice, divided into five groups with different treatments, group I (negative control), group II (positive control), group III (doses 0,084gr/day of extract black cumin seed), group IV (0,042gr/day), and group V (0,168gr/day). On day 28th, mice blood was taken and checked it total blood cholesterol level. Mean result of each group total blood cholesterol then calculated statistically using One Way ANOVA test. In this research three blood measurements were taken the result showed that all of total blood cholesterol's mice elevated after day 18th, and reduced after day 28th. After got the distribution data normal, the statistic test continued to One Way ANOVA test and the result showed that the significant value between each groups was 0.000 ($p < 0.05$). The result showed there was significant difference in doses 0.168gr/day that not found in other dose group. Therefore, it can be concluded that the ethanol extract of black cumin a.k.a habbatusauda (*Nigella sativa*) seeds has the ability to reduce blood total cholesterol level. This is because at a dose of 0.168gr/day there is more active substances than other doses to reduce total blood cholesterol levels.

Keywords: Black cumin a.k.a habbatusauda (*Nigella sativa*), Cardiovascular Disease, Hypercholesterolemia.

Abstrak.. Faktor penyebab yang paling sering pada penyakit kardiovaskuler adalah deposit berlebih dari lemak, terutama kolesterol pada dinding dalam pembuluh darah kapiler. Salah satu tumbuhan yang bisa dikonsumsi oleh masyarakat yang dipercaya dapat menurunkan kolesterol darah adalah Jintan Hitam (*Nigella sativa*). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meneliti pengaruh ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap kadar kolesterol total darah. Metode penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain eksperimental. Subjek adalah 30 ekor mencit jantan galur DDY, terbagi atas lima kelompok, kelompok I (kontrol negatif), kelompok II (kontrol positif), kelompok III (ekstrak biji jintan hitam dosis 0,084gr/hari), kelompok IV (dosis 0,042gr/hari), dan kelompok V (dosis 0,168gr/hari). Pada hari ke-28, dilakukan pengambilan darah dan pemeriksaan kadar kolesterol total darah. Rata-rata kolesterol total darah tiap kelompok kemudian dihitung secara statistik menggunakan uji One Way ANOVA. Pada penelitian ini dilakukan 3 kali pengukuran darah dan menunjukkan hasil bahwa seluruh kolesterol total darah mencit meningkat setelah hari ke-18, dan menurun setelah pemberian perlakuan, pada hari ke-28. Setelah didapatkan distribusi data normal, uji statistik dilanjutkan dengan uji One Way ANOVA. Hasilnya menunjukkan nilai yang bermakna dengan nilai p adalah 0,000 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa didapatkan perbedaan bermakna pada kelompok dosis 0,168gr/hari yang tidak didapatkan pada kelompok dosis lain. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar kolesterol total darah. Hal ini disebabkan karena pada dosis 0,168gr/hari memiliki kandungan zat aktif yang lebih banyak dibandingkan dosis yang lain untuk menurunkan kadar kolesterol total darah.

Kata Kunci: Hiperkolesterolemia, Penyakit Kardiovaskuler, Jintan Hitam (*Nigella sativa*).

A. Pendahuluan

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi kolesterol dalam darah meningkat melebihi ambang normal yang ditandai dengan meningkatnya kadar kolesterol total terutama *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan diikuti dengan penurunan kadar (HDL) darah. *Low Density Lipoprotein* merupakan lipoprotein berdensitas rendah yang membawa kolesterol untuk diedarkan ke seluruh jaringan tubuh sedangkan HDL merupakan lipoprotein berdensitas tinggi yang memperantarai penyaluran kolesterol dari jaringan tubuh ke hepar untuk diekskresikan ke cairan empedu.¹

Penurunan kadar HDL darah dalam keadaan hiperkolesterolemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.² Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular karena telah terbukti memiliki peranan dalam mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah sehingga dapat mengganggu fungsi endotel dan menyebabkan lesi, plak, oklusi dan emboli.³

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 menunjukkan 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia. Lebih dari 3/4 kematian akibat penyakit kardiovaskuler terjadi di negara berkembang yang berpenghasilan rendah sampai sedang. Berdasarkan kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskuler, 7,4 juta (42,3%) di antaranya disebabkan oleh Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan 6,7 juta (38,3%) disebabkan oleh stroke.⁶ Data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan, prevalensi tertinggi untuk penyakit Kardiovaskuler di Indonesia adalah PJK, yakni sebesar 1,5%, dari prevalensi tersebut.

Pengobatan dengan tanaman, di Indonesia sering menjadi terapi alternatif yang diyakini mampu menyembuhkan berbagai gangguan kesehatan, sehingga penting diketahui seberapa besar tanaman dapat dimanfaatkan sebagai obat. Salah satu tanaman herbal yang diyakini berkhasiat adalah *Nigella sativa* (NS) atau jintan hitam. *Nigella sativa* adalah tumbuhan herbal yang berasal dari famili Ranunculaceae.⁹ Telah banyak peneliti yang berhasil mengungkapkan potensi farmakologis yang luas dari tumbuhan herbal ini. *N. sativa* umumnya dikenal sebagai jintan hitam.⁹ Biji dan minyak jintan hitam biasanya digunakan sebagai tonik dan obat tradisional untuk berbagai macam penyakit.⁹ Zat aktif dalam jintan hitam, yaitu *thymoquinone*, diperkirakan mempunyai pengaruh besar dalam memperbaiki profil lipid, khususnya menurunkan kadar kolesterol LDL.¹⁰ Manfaat jintan hitam dalam mengobati penyakit telah disebutkan dalam HR. al Bukhari no. 5688 Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda, “Sesungguhnya di dalam habbatus sauda (jinten hitam) terdapat penyembuh bagi segala macam penyakit kecuali kematian” dan dalam riwayat dan Muslim no. 2215 “Tidak ada suatu

B. Landasan Teori

Nigella sativa adalah tumbuhan herbal yang berasal dari family Ranunculaceae. Tumbuhan ini dapat tumbuh 20-90 cm. Biji dari tumbuhan ini berukuran kecil (15 mm), dengan kulitnya bergelombang, dan biasa disebut jintan hitam (*black cumin*, *black caraway*), habbatussauda, atau habbatus el baraka.¹⁹ Bijinya mempunyai rasa dan bau pahit yang tajam, dan digunakan terutama dalam penganan dan minuman. Tumbuhan ini berasal dari Asia Selatan dan Asia Barat Daya, dan dibudidayakan secara luas di negara-negara Mediterania, Eropa Tengah, dan Asia Barat.¹⁹

Jinten hitam tumbuh di ketinggian kurang dari 700 meter diatas permukaan

laut. Tanaman ini membutuhkan suhu udara 9-45°C, kelembaban sedang (70-90%) dan penyinaran matahari penuh. Tanaman ini bisa tumbuh dengan baik di tanah inseptisol atau tanah lempung berpasir. Di negara empat musim, tanaman ini akan berproduksi optimal pada musim semi.²⁰

Nigella sativa lebih banyak mengandung asam lemak tidak jenuh (82,5%). Contohnya adalah, asam linoleat (PUFA) yang mengandung omega-6 dibutuhkan untuk pertumbuhan dan fungsi normal semua jaringan, selain itu juga terdapat asam oleat yang mengandung omega-9 yang termasuk asam lemak tidak jenuh dengan satu ikatan rangkap/tunggal (*monounsaturated fatty acid*=MUFA). Mekanisme PUFA dan MUFA dalam menurunkan kadar kolesterol dengan cara menginduksi ekspresi reseptor X hepar (LXR) yang berfungsi mengatasi tingginya kadar kolesterol, serta meningkatkan jumlah reseptor dari kolesterol LDL di jaringan agar tidak terjadi penumpukan. Kandungan lain dari NS adalah *Volatil oil* yang mengandung beberapa zat seperti *trans-anethole*, *carvone*, *cymene*, *thymoquinone* dan *thymoquinone*, *nigellin* dan *nigellon*.²²

Selain kandungan asam lemak jenuh, biji jintan hitam memiliki banyak zat aktif, namun zat aktif yang utama adalah *thymoquinone* (27,8-57,0%), *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%).²³

Thymoquinone diperkirakan mempunyai pengaruh besar dalam memperbaiki profil lipid, khususnya menurunkan kadar kolesterol LDL. Penelitian yang dilakukan oleh Ahmad & Beg (2012), dengan sampel tikus Wistar albino jantan dengan diet aterogenik diberikan suspensi *thymoquinone* sebanyak 10 mg/ml dua kali dalam sehari selama sebulan, ditemukan bahwa *thymoquinone* dapat menormalkan semua parameter risiko penyakit kardiovaskuler yang diinduksi oleh stres oksidatif lipidemik melalui penghambatan aktivitas HMGCoA reduktase. Suplementasi *thymoquinone* dapat mengembalikan profil lipid ke normal serta mencegah perubahan *large buoyant* LDL menjadi *small dense* LDL. *Thymoquinone*, terutama, dapat digunakan sebagai perlindungan dari kerusakan yang diakibatkan *reactive oxygen species* (ROS), hiperlipidemia, dan komplikasi aterosklerosis termasuk penyakit jantung koroner.²⁴

Thymoquinone juga bekerja dengan meningkatkan ekspresi mRNA pada reseptor LDL. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Al-Naqeep et al., sampel tikus *Sprague Dawley* dengan berat 150-200 g diberikan emulsi *thymoquinone* dan *thymoquinone rich fraction* (TQRF) selama delapan minggu. Baik *thymoquinone* maupun TQRF dapat menurunkan total kolesterol dan kolesterol LDL serum secara signifikan, dan ditemukan bahwa terdapat peningkatan ekspresi mRNA pada reseptor LDL yang akhirnya akan menurunkan kadar kolesterol LDL serum.²⁵

Disebutkan pada pustaka yang lain, bahwa efek hipolipidemik *Nigella sativa* tidak disebabkan oleh satu komponen saja, namun merupakan efek sinergistik dari komponen-komponen yang berlainan, termasuk *thymoquinone*, sterol, flavonoid, dan asam lemak tak jenuh. Mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan efek hipolipidemik *N. sativa* adalah penghambatan sintesis kolesterol atau perangsangan sekresi asam empedu.²⁶

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada tabel berikut ini disajikan rata-rata hasil pengukuran kadar darah pada setiap periode pengukuran.

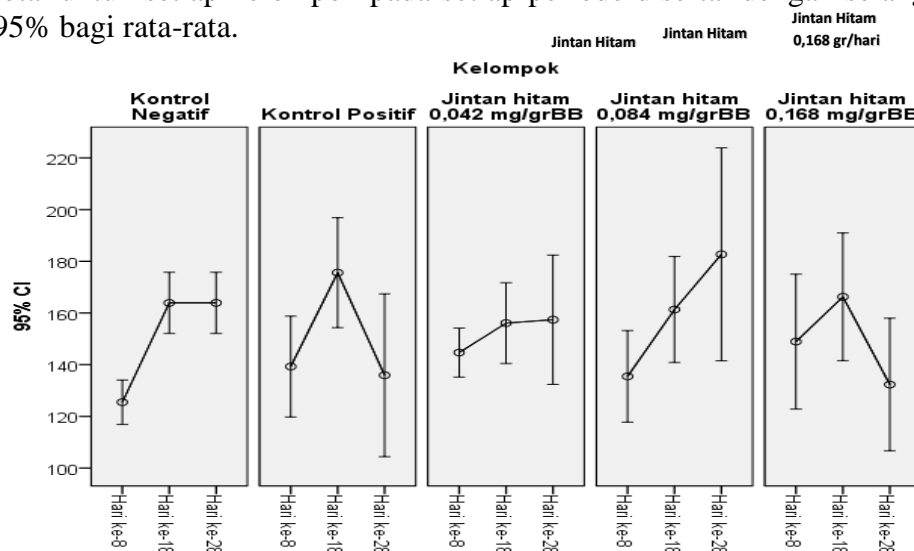
Tabel 1. Rata-Rata Kadar Kolesterol Setiap Kelompok

Kelompok	Rata-rata Kadar Kolesterol P0 (mg/dL)	Rata-rata Kadar Kolesterol P1 (mg/dL)	Rata-rata Kadar Kolesterol P2 (mg/dL)
Kontrol Negatif	125,5	163,9 (↑38,4)	163,9 (0)
Kontrol Positif (Simvastatin)	139,3	175,6 (↑36,3)	135,9 (↓39,7)
Jintan hitam 0,042 gr/hari	144,7	156,1 (↑11,4)	157,4 (↑1,3)
Jintan hitam 0,084 gr/hari	135,5	161,3 (↑25,8)	182,7 (↑21,4)
Jintan hitam 0,168 gr/hari	148,9	166,3 (↑17,4)	132,3 (↓34,0)

Keterangan

Kelompok I PTL + PTU 0,01 % + akuades + pelet (kontrol negatif).
 Kelompok II PTL + PTU 0,01 % + simvastatin 0,026 mg/hari (kontrol positif).
 Kelompok III PTL + PTU 0,01 % + ekstrak biji jintan hitam. 0,042 gr/hari.
 Kelompok IV PTL + PTU 0,01 % + e ekstrak biji jintan hitam. 0,084 gr/hari.
 Kelompok V PTL + PTU 0,01 % + ekstrak biji jintan hitam. 0,168 gr/hari.
 P0 : Masa adaptasi 8 hari
 P1: Perlakuan hari 1-10
 P2: Perlakuan hari 11-20

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa pada hari ke-18, yaitu saat diberi induksi PTL dan PTU 0,01%, rata-rata kadar kolesterol mengalami peningkatan pada semua kelompok. Peningkatan rata-rata kolesterol tertinggi terjadi pada kelompok kontrol negatif yaitu sebesar 38,4 mg/dL sedangkan peningkatan terendah terjadi pada kelompok ketiga yaitu sebesar 11,4 mg/dL. Sedangkan rata-rata kadar kolesterol pada hari ke-28, yaitu setelah pemberian perlakuan spesifik untuk menurunkan kadar kolesterol, terjadi penurunan dan peningkatan rata-rata kadar kolesterol. Penurunan terjadi pada mencit yang diberi simvastatin 0,026mg/hari, dan ekstrak biji jintan hitam dengan dosis 0,168gr/hari. Sedangkan peningkatan terjadi pada mencit yang diberi ekstrak biji jintan hitam dengan dosis 0,042gr/hari dan 0,084gr/hari. Pada grafik di bawah ini, disajikan perubahan rerata kadar kolesterol total untuk setiap kelompok pada setiap periode disertai dengan selang kepercayaan 95% bagi rata-rata.



Gambar 1. Kadar rata-rata kolesterol total darah mencit masing-masing kelompok.

Berdasarkan Gambar 4.1, terlihat perbedaan rerata kadar kolesterol total darah pada mencit jantan galur DDY sebelum dan setelah dilakukan intervensi. Grafik tersebut menunjukkan pada pengukuran awal kadar kolesterol total darah mencit kelompok I, kelompok II, kelompok III, kelompok IV, dan kelompok V yang diberikan induksi pakan tinggi lemak (PTL) dan PTU 0,01% mengalami peningkatan kadar kolesterol total darah mencit yang menunjukkan proses induksi selama 10 hari telah berhasil dan menunjukkan mencit yang diinduksi PTL dan PTU mengalami hiperkolesterolemia.

Pada pengukuran kadar kolesterol total darah setelah intervensi menunjukkan kelompok II mengalami penurunan kadar kolesterol total darah mencit akibat pemberian simvastatin 0,026 mg/hari dan menunjukkan pula pada kelompok V mengalami penurunan kadar kolesterol total darah mencit akibat pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan dosis 0,168 gr/hari (dosis 2n), sedangkan untuk kelompok III dan kelompok IV, rerata tidak menunjukkan penurunan kadar kolesterol total darah mencit.

Tabel 2 Hasil Uji *One Way ANOVA* Kadar Kolesterol Total Darah

	<i>Sum of Squares</i>	<i>df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>Nilai P</i>
<i>Between Groups</i>	13321,310	4	3330,327	0,000
<i>Within Groups</i>	7556,064	20	377,803	
Total	20877,374	24		

Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* yang disajikan pada Tabel 3 dapat diketahui bahwa nilai $P = 0,000$ kurang dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan rata-rata pada setidaknya-tidaknya dua kelompok. Pada Tabel 4 berikut ini disajikan hasil *Post hoc test* yaitu uji perbandingan rata-rata antar kelompok.

Berdasarkan Gambar 1 kadar kolesterol total darah rerata mencit jantan galur DDY yang diinduksi pakan tinggi lemak (PTL) dan PTU 0,01% sebelum dan sesudah diberikan ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dengan salah satu dosis yaitu dosis 0,168mg/grBB terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol total darah mencit jantan galur DDY yang diinduksi pakan tinggi lemak (PTL) dan PTU 0,01% secara bermakna.

Nigella sativa diketahui kaya asam lemak tidak jenuh dan zat aktif *thymoquinone*. Dalam banyak penelitian ditemukan bahwa *Nigella sativa* lebih banyak mengandung asam lemak tidak jenuh (82,5%). Contohnya adalah, asam linoleat (PUFA) yang mengandung omega-6 dibutuhkan untuk pertumbuhan dan fungsi normal semua jaringan, selain itu juga terdapat asam oleat yang mengandung omega-9 yang termasuk asam lemak tidak jenuh dengan satu ikatan rangkap/tunggal (*monounsaturated fatty acid*=MUFA). Mekanisme PUFA dan MUFA dalam menurunkan kadar kolesterol dengan cara menginduksi ekspresi reseptor X hepar (LXR) yang berfungsi mengatasi tingginya kadar kolesterol, serta meningkatkan jumlah reseptor dari kolesterol LDL di jaringan agar tidak terjadi penumpukan. Kandungan lain dari NS adalah *Volatil oil* yang mengandung beberapa zat seperti *trans-anethole*, *carvone*, *cymene*, *tymohydroquinone* dan *tymoquinone*, *nigellin* dan

nigellon.¹²

Selain kandungan asam lemak jenuh, biji jintan hitam memiliki banyak zat aktif, namun zat aktif yang utama adalah *thymoquinone* (27,8-57,0%),¹³ *Thymoquinone* diperkirakan mempunyai pengaruh besar dalam memperbaiki profil lipid, khususnya menurunkan kadar kolesterol LDL. Penelitian yang dilakukan oleh Ahmad & Beg (2012), dengan sampel tikus *Wistar albino* jantan dengan diet aterogenik diberikan suspensi *thymoquinone* sebanyak 10 mg/ml dua kali dalam sehari selama sebulan, ditemukan bahwa *thymoquinone* dapat menormalkan semua parameter risiko penyakit kardiovaskuler yang diinduksi oleh stres oksidatif lipidemik melalui penghambatan aktivitas HMGCoA reduktase. Suplementasi *thymoquinone* dapat mengembalikan profil lipid ke normal serta mencegah perubahan *large buoyant* LDL menjadi *small dense* LDL. *Thymoquinone*, terutama, dapat digunakan sebagai perlindungan dari kerusakan yang diakibatkan *reactive oxygen species* (ROS), hiperlipidemia, dan komplikasi aterosklerosis termasuk penyakit jantung koroner.¹⁰

Thymoquinone juga bekerja dengan meningkatkan ekspresi mRNA pada reseptor LDL. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Al-Naqeep et al. (2009), sampel tikus *Sprague Dawley* dengan berat 150-200 g diberikan emulsi *thymoquinone* dan *thymoquinone rich fraction* (TQRF) selama delapan minggu. Baik *thymoquinone* maupun TQRF dapat menurunkan total kolesterol dan kolesterol LDL serum secara signifikan, dan ditemukan bahwa terdapat peningkatan ekspresi mRNA pada reseptor LDL yang akhirnya akan menurunkan kadar kolesterol LDL serum.¹⁴

D. Kesimpulan

Penggunaan ekstrak biji jintan hitam dengan dosis tertentu dapat memberikan efek yang signifikan terhadap penurunan kadar kolesterol total darah mencit.

1. Pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*.) dosis 0,168 gr/hari memiliki kemiripan efektivitas dengan simvastatin 0,026 mg/hari.
2. Pemberian dosis 0,168 gr/hari menunjukkan penurunan kadar kolesterol total darah yang lebih tinggi dibanding dosis lain. Hal ini patut diduga terdapat dosis optimum dari dosis 0,042 sampai dengan dosis 0,168 gr/hari.

E. Saran

Saran Akademik

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan saran akademik apabila akan dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai berikut:

1. Dilakukan penelitian menggunakan ekstrak biji jintan hitam untuk menurunkan kadar kolesterol darah selama lebih dari sepuluh hari untuk mengetahui apakah ekstrak biji jintan hitam dapat menurunkan kadar kolesterol total darah secara lebih signifikan apabila dikonsumsi lebih lama.
2. Dilakukan analisa statistik lebih lanjut untuk melihat signifikansi perbedaan perubahan kolesterol pada kelompok mencit yang diberi simvastatin dan kelompok mencit yang diberi ekstrak beras hitam dengan dosis yang paling
3. efektif.
Dilakukan penelitian terhadap bahan aktif ekstrak biji jintan hitam, sehingga dapat diketahui dengan lebih pasti bahan apa yang terkandung dalam beras hitam yang berkhasiat menurunkan kadar kolesterol total darah.
4. Dilakukan penelitian lebih mendetail terhadap masing-masing subjek penelitian,

termasuk meneliti perilakunya sehingga dapat diketahui hal apa saja yang dapat mempengaruhi kenaikan maupun penurunan kadar kolesterol total darah selain konsumsi diet tinggi lemak dan konsumsi ekstrak biji jintan hitam.

5. Dilakukan penelitian mengenai pengaruh konsumsi ekstrak biji jintan hitam secara khusus terhadap kadar HDL, LDL, maupun VLDL darah untuk mengetahui efek penggunaan ekstrak biji jintan hitam terhadap hiperkolesterolemia secara keseluruhan.

Saran Praktis

Perlu penyampaian dan sosialisasi informasi kepada masyarakat tentang pengaruh jintan hitam dalam menurunkan kadar kolesterol total dalam darah agar dapat dimanfaatkan penggunaannya dalam bidang kesehatan.

Daftar Pustaka

- Dorland WA, Newman. *Kamus Kedokteran Dorland edisi 31*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2010. p. 702, 1003.
- Bhatnagar. Heart Disease and Stroke Statistics. *Cardiovascular*. 2008
- Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, Brock RW, Frisbee JC. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: Interventional strategies. *Jr Inf*. 2010;7(6): 54.
- AHA. Heart Disease and Stroke Statistics. *Circulation*. 2013.
- WHO. Raised cholesterol. *WHO*. 2015. Retrieved from http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/
- Depkes. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Retrieved January 30, 2018, <http://www.depkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatkan-cerdik.html>
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH. Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. 2889-2934 p.
- National institute of health. NCEP cholesterol guidelines. National Cholesterol Education Program ATP III. 2001. 925-929 p.
- Moreau R, Kamal-Eldin A. Gourmet and Health-Promoting Specialty Oils [Internet]. Elsevier Science; 2015. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=1LF3CgAAQBAJ>
- Ahmad S, Beg ZH. Hypolipidemic and antioxidant activities of thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. *Food Chem [Internet]*. 2013;138(2-3):1116–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411222>
- Khairunnisa L, Ngestiningsih D, Setyawati AN. Pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap kadar kolesterol ldl serum tikus Sprague dawley setelah pemberian paparan asap rokok. 2016. Retrieved from <http://eprints.undip.ac.id/50720/>
- Nickavar. Chemical Composition of Fixed and Volatile Oil of *Nigella sativa* L. From Iran. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*. 2008. 58c, p 629--31.