

## PENGOBATAN NABI : EFEK JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) UNTUK MENINGKATKAN KUALITAS SPERMA

### PROPHET TREATMENT: EFFECT OF BLACK CUMIN (*NIGELLA SATIVA*) TO IMPROVE SPERM QUALITY

Nadya Marshalita<sup>1</sup>, Ghina Risky Juanda<sup>2</sup>, Rima Novisca Jasmadi<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Email : nmarsha21@gmail.com

**Abstract Prophet Treatment: Effect Of Black Cumin (*Nigella Sativa*) To Improve Sperm Quality.** Infertility is an inability to conceive until giving birth to a live baby after one year of regular sexual intercourse and not using any form of contraception. The highest level of infertility is found in Asia and Africa, including in Indonesia (4.2%). Men has a sizeable contribution of about 50% regarding this infertility problem. In several studies mentioned that the treatment of black cumin (*Nigella sativa*) can improve sperm quality. As we age, male fertility decreases marked by sperm quality which also decreases, in terms of sperm count, morphology, and motility. Smoking can also reduce sperm quality. Cigarette smoke contains carbon monoxide, carbon dioxide, oxides, nitrogen, hydrocarbon compounds, nicotine, tar, and cadmium. These compounds have the potential to cause free radicals or reactive oxygen species (ROS) which can damage the mitochondria and cause sperm morphological abnormalities. Decreased sperm quality can be caused by various factors. In black cumin (*Nigella sativa*) there is a content of thymoquinone which is a potent antioxidant that works as a superoxidant anion scavenger. Thymoquinone contained in *Nigella sativa* oil has antioxidant activity which plays a very important role as a spermatozoa protector against ROS.

**Keyword:** Infertility, sperm, black cumin

**Abstrak Pengobatan Nabi: Efek Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) Untuk Meningkatkan Kualitas Sperma.** Infertilitas merupakan ketidakmampuan untuk mengandung sampai melahirkan bayi hidup setelah satu tahun melakukan hubungan seksual yang teratur serta tidak menggunakan alat kontrasepsi apapun. Tingkat infertilitas tertinggi terdapat di Benua Asia dan Afrika termasuk di Indonesia (4,2%). Pria memiliki kontribusi cukup besar sekitar 50% mengenai masalah infertilitas ini. Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa pengobatan jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat meningkatkan kualitas sperma. Semakin bertambahnya usia maka kesuburan pria semakin menurun ditandai dengan kualitas sperma yang juga menurun, dari segi jumlah, morfologi, maupun motilitas sperma. Kebiasaan merokok juga dapat menurunkan kualitas sperma. Asap rokok mengandung karbon monoksida, karbon dioksida, oksida, nitrogen, senyawa hidrokarbon, nikotin, tar, dan kadmium. Senyawa-senyawa ini berpotensi menimbulkan radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak mitokondria dan menyebabkan abnormalitas morfologi sperma. Menurunnya kualitas sperma dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Pada jintan hitam (*Nigella sativa*) terdapat kandungan *thymoquinone* yang merupakan antioksidan poten yang bekerja sebagai *superoxidant anion scavenger*. Thymoquinon yang terkandung dalam minyak *Nigella sativa* memiliki aktivitas antioksidan yang memegang peranan sangat penting sebagai protektor spermatozoa terhadap ROS, hal ini memungkinkan untuk membantu memperbaiki abnormalitas spermatozoa akibat radikal bebas sehingga dapat meningkatkan kualitas dan kuantitas spermatozoa.

**Kata kunci:** Infertilitas, sperma, jintan hitam

#### PENDAHULUAN

Berkembang dan menghasilkan keturunan merupakan fungsi luhur yang dimiliki manusia sebagai makhluk hidup.<sup>[1]</sup> Namun, tidak semua

manusia dapat dengan mudah menghasilkan keturunan. Salah satu gangguan kesehatan reproduksi yang dapat terjadi pada usia subur adalah infertilitas. Infertilitas merupakan suatu ketidakmampuan untuk mengandung sampai

melahirkan bayi hidup setelah satu tahun melakukan hubungan seksual yang teratur serta tidak menggunakan alat kontrasepsi apapun atau setelah memutuskan untuk mempunyai anak.<sup>[2]</sup>

Menurut data dari WHO terdapat sekitar 50-80 juta pasangan mengalami infertilitas di dunia. Pada tahun 2010 didapatkan hasil data mengenai insidensi infertilitas sebanyak 48.5 juta dari pasangan suami istri di seluruh dunia, terutama di negara berkembang.<sup>[3,4,5]</sup> Tingkat infertilitas tertinggi terdapat di Benua Asia dan Afrika diantaranya termasuk Indonesia (4,2%), Nepal (9,1%), Republik Afrika Selatan (6,9%).<sup>[6]</sup>

Penyebab dari kegagalan pasangan suami istri dalam memperoleh keturunan dapat terjadi karena beberapa masalah, baik itu pada pria maupun wanita.<sup>[7]</sup> Pria memiliki kontribusi yang cukup besar yaitu sekitar 50% mengenai masalah infertilitas ini.<sup>[8]</sup> 32,4% infertilitas pada pria berkaitan dengan kualitas semen yang kurang baik, seperti jumlahnya yang kurang, morfologi sperma yang abnormal serta terdapat gangguan motilitas pada sperma.<sup>[9,10]</sup>

Tatalaksana yang dilakukan saat ini untuk mengatasi gangguan sperma adalah terapi non-invasif dan terapi invasif. Terapi non-invasif dapat dilakukan dengan cara memodifikasi gaya hidup dan dapat pula diberikan terapi hormonal. Sedangkan terapi invasif berupa pembedahan. Tatalaksana gangguan sperma ini dilakukan berdasarkan penyebabnya.<sup>[11]</sup>

Rasulullah *Shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda*, "*Sesungguhnya pada habbatussauda' terdapat obat untuk segala macam penyakit, kecuali kematian*"<sup>[12]</sup>

Ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dikenal juga dengan sebutan habbatussaudah yang berasal dari biji tumbuhan *Nigella sativa*, yaitu tumbuhan biseksual dari Family *Ranunculaceae* yang dipercaya oleh masyarakat sebagai obat dari berbagai penyakit sejak zaman Rasulullah.<sup>[12]</sup> Pada penelitian yang dilakukan di kelompok hewan coba yang mendapat perlakuan sehingga menyebabkan penurunan jumlah sperma, kemudian diberikan ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) dan didapatkan hasil adanya peningkatan jumlah spermatozoa sebesar 85.2%.<sup>[13]</sup>

Tujuan dari studi pustaka ini adalah untuk memaparkan bukti-bukti ilmiah bahwa pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat meningkatkan kualitas sperma.

## HASIL

Proses pembentukan sperma yang terjadi pada tubulus seminiferus dalam testis disebut

juga dengan spermatogenesis. Proses ini berlangsung di dalam testis mulai dari diferensiasi sel stem primitif spermatogonium yang kemudian mengalami mitosis dan meiosis. Sel-sel spermatogonium mengalami mitosis menjadi sel-sel diploid spermatosid I dan mengalami meiosis menjadi sel-sel haploid spermatosid II, lalu mengalami mitosis lagi menjadi sel-sel spermatid dan sel-sel spermatid akan mengalami transformasi menjadi spermatozoa sehingga terbentuk akrosom dan flagella. Proses ini dipengaruhi oleh hormon gonadotropik hipofisis anterior. Hipotalamus menyekresi hormon *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) yang merangsang hipofisis anterior untuk memproduksi *Follicle Stimulating hormone* (FSH) dan *Luteinizing hormone* (LH). *Luteinizing hormone* merangsang sel-sel *Leydig* untuk mengeluarkan testosteron dan FSH merangsang sel-sel sertoli untuk mengubah spermatid menjadi sperma.<sup>[14,15]</sup>

Sel-sel spermatogonia yang menjadi bakal spermatozoa berada di dalam tubulus seminiferus bersama dengan sel sertoli dan diantara tubuli seminiferi terdapat sel-sel *Leydig*. Sel-sel sertoli berfungsi memberi makan spermatogonia dan sel-sel *Leydig* berfungsi menghasilkan hormon testosteron. Sel-sel spermatozoa mengalami pematangan di epididimis hingga sel spermatozoa dapat bergerak (motil) dan disimpan di kauda epididimis. Setelah dewasa, sel-sel spermatozoa bersama dengan getah dari epididimis, vas deferens, vesikula seminalis, dan cairan prostat disalurkan menuju ke ampula vas deferens. Cairan dari vesikula seminalis mengandung fruktosa, asam sitrat, prostaglandin, fibrinogen, dan zat nutrisi lainnya bertindak sebagai nutrisi bagi sperma. Cairan ejakulat yang berasal dari prostat berfungsi untuk membuat suasana basa pada sperma sehingga bisa menetralkan sifat asam cairan seminalis selama ejakulasi dan dapat meningkatkan motilitas serta fertilitas sperma.<sup>[14,15]</sup>

Referensi hasil analisa sperma menurut WHO (2010) menggunakan *95% confidence interval* adalah sperma dikatakan normal apabila volume sperma berkisar 1,4 – 1,7ml, konsentrasi sperma 12 – 16 10<sup>6</sup>/ml, jumlah total sel 33 – 46 10<sup>6</sup>/ejakulat, motilitas 38 – 42%, motilitas progresif 31 – 34%, morfologi 3,0 – 4,0% dan *vitality* 55 – 63. Sperma yang normal juga menunjukkan kemampuan bergerak, minimal 40% dari sperma mampu bergerak dan 25% dari jumlah sperma harus memiliki gerakan yang maju dan lincah. Sperma normal memiliki minimal 30% dari jumlah total sperma memiliki kepala berbentuk lonjong, ekor yang panjang,

dan memiliki mitokondria. Morfologi sperma yang abnormal terdiri dari beberapa bentuk, yaitu azoospermia (tidak ada sperma pada cairan semen), teratozoospermia (persentase bentuk sperma normal di bawah kriteria normal), oligozoospermia (rendahnya jumlah sperma), asthenozoospermia (persentase sperma motil di bawah kriteria normal).<sup>[16]</sup>

Infertilitas dibagi menjadi infertilitas primer dan infertilitas sekunder. Infertilitas primer adalah kegagalan suatu pasangan untuk mendapatkan kehamilan selama 12 bulan dengan hubungan seksual yang teratur dan tanpa menggunakan alat kontrasepsi. Infertilitas sekunder adalah infertilitas yang terjadi setelah pasangan memiliki satu anak atau lebih, yaitu kegagalan pasangan untuk memiliki anak lagi atau mempertahankan kehamilannya lagi.<sup>[17]</sup> Pada tahun 2010, diperkirakan sebanyak 48,5 juta pasangan di seluruh dunia mengalami infertilitas dan terus mengalami peningkatan seiring dengan pertumbuhan populasi.<sup>[18]</sup> Di Asia, rata-rata presentase infertilitas sebesar 19,4% dengan prevalensi terbesar berada di Turkmenistan yaitu sebesar 40,6%, sedangkan di Indonesia sebesar 16,8%.<sup>[19]</sup>

Sebesar 30-40% infertilitas disebabkan oleh faktor laki-laki. Faktor-faktor yang menyebabkan menurunnya fertilitas laki-laki, diantaranya adalah kelainan urogenital kongenital atau didapat, infeksi saluran urogenital, suhu skrotum yang meningkat, kelainan endorin, kelainan genetik, faktor imunologi, kualitas sperma yang jelek, cara senggama yang salah, serta kelainan endokrin karena polusi lingkungan dan radikal bebas.<sup>[17]</sup> Infertilitas pada pria juga dapat disebabkan oleh beberapa faktor lain, yaitu usia, kebiasaan merokok, kebiasaan konsumsi alkohol, dan obesitas. Semakin bertambahnya usia, maka kesuburan pada pria semakin menurun, yaitu ditunjukkan dengan kualitas sperma yang semakin menurun, baik dari segi jumlah sperma, morfologi sperma, maupun dari motilitas sperma. Kebiasaan merokok juga dapat menurunkan kualitas sperma.<sup>[20]</sup> Prevalensi perokok di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 yaitu sebesar 62,9%.<sup>[21]</sup> Asap rokok yang dihirup perokok mengandung karbin monoksida, karbon dioksida, oksida, dan nitrogen, dan senyawa hidrokarbon, nikotin, tar, dan kadmium. Senyawa-senyawa ini berpotensi menimbulkan radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak mitokondria sperma dan menyebabkan abnormalitas morfologi sperma. Konsumsi alkohol juga dapat menurunkan fertilitas sperma.<sup>[20]</sup> Proporsi konsumsi minuman

beralkohol di Indonesia berdasarkan Riskesdas (2018) sebesar 3,3%.<sup>[21]</sup> Kadar etanol pada alkohol dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan sel, sehingga produksi ATP menurun dan menurunkan frekuensi gerakan flagel sehingga motilitas sperma akan menurun. Alkohol juga dapat menyebabkan jumlah sperma yang diproduksi rendah, encer, morfologi abnormal, sehingga sperma akan mengalami kesulitan untuk menembus lendir serviks atau kulit luar sel telur dan kemungkinan untuk membuahi sel telur juga tidak ada. Faktor lain yang menyebabkan infertilitas pada laki-laki adalah berat badan yang berlebih dan obesitas.<sup>[20]</sup> Berdasarkan Riskesdas (2018), proporsi berat badan lebih (*overweight*) pada dewasa sebesar 13,6% dan proporsi obesitas pada dewasa sebesar 21,8%.<sup>[21]</sup> Obesitas pada pria menyebabkan adanya penumpukan lemak pada beberapa bagian tubuh. Lemak merupakan salah satu bahan pembuat esterogen, sehingga pada pria obesitas estrogen yang dihasilkan juga tinggi. Hal ini menyebabkan rendahnya produksi sperma, sperma yang abnormal, dan disfungsi ereksi sehingga menjadi salah satu faktor infertilitas.<sup>[20]</sup>

Pemeriksaan infertilitas pada laki-laki meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan analisis sperma. Anamnesis diperlukan untuk mengidentifikasi faktor risiko dan kebiasaan hidup pasien yang secara bermakna mempengaruhi fertilitas pria. Pemeriksaan fisik untuk mengidentifikasi adanya penyakit tertentu yang berhubungan dengan infertilitas, palpasi skrotum untuk menentukan ukuran dan konsistensi testis, palpasi epididimis untuk melihat adanya distensi atau indurasi, pemeriksaan colok dubur untuk mengidentifikasi pembesaran prostat dan vesikula seminalis. Pemeriksaan analisis sperma untuk mengetahui kualitas sperma, meliputi volume, konsentrasi sperma, jumlah total, motilitas, morfologi, dan *vitality*.<sup>[17]</sup> Tatalaksana gangguan sperma dilakukan berdasarkan penyebabnya. Tatalaksana esktraksi sperma dari testis (TESE) diperlukan untuk gangguan berupa defisiensi testikular dan azoospermia obstruktif. Pada kasus varikokel dilakukan skleroterapi, dan pembedahan. Pada pria yang mengalami oligozoospermia berat atau azoospermia, maka tindakan yang dilakukan adalah kemungkinan tindakan fertilisasi *in vitro*. Pria yang mengalami oligozoospermia dengan adanya kemungkinan untuk melakukan fertilisasi dilakukan tatalaksana berupa perubahan gaya hidup, berupa olahraga dan mengkonsumsi makanan yang mengandung antioksidan sehingga dapat meningkatkan kualitas sperma.<sup>[17]</sup>

Secara normal, terdapat mekanisme dalam tubuh untuk melindungi diri dari akumulasi ROS yaitu dengan produksi antioksidan. Antioksidan enzimatis terdiri dari *Superoxide dimustass* (SOD), katalase, *Gluthathion peroxidase*. Sedangkan antioksidan non enzimatis diantaranya vitamin C, vitamin E dan karotenod.<sup>[22,23]</sup> Antioksidan juga didapatkan dari berbagai jenis tanaman diantaranya biji jintan hitam (*Nigella sativa*).<sup>[22,24]</sup>

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan tanaman dari Famili *Ranunculaceae* tumbuh endemik pada beberapa tempat di Timur Tengah dan negara-negara di Mediterania Selatan. Tanaman ini sering digunakan oleh masyarakat sebagai anti-inflamasi, antikanker, antiparasit, antibakteri, dan antioksidan.<sup>[25]</sup> *Nigella sativa* atau jintan hitam ini merupakan jenis tanaman bunga, tumbuh setinggi 20-50 cm, berbatang tegak, berkayu dan berbentuk bulat menusuk. Tumbuhan jintan hitam memiliki bunga yang bentuknya beraturan. Bunga ini kemudian menjadi buah berbentuk buncung atau buah kurung berbentuk bulat panjang. Buahnya keras seperti buah buni. Berbentuk besar, mengembung, berisi 3-7 unit folikel, masing-masing berisi banyak biji atau benih yang sering digunakan manusia sebagai rempah-rempah. Bijinya berwarna hitam pekat.<sup>[26]</sup> Jintan hitam (*Nigella sativa*) dikenal dengan *habbatusauda*. Jintan hitam dipercaya oleh masyarakat sebagai obat berbagai penyakit sejak zaman Rasulullah. Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* bersabda, “*Sesungguhnya dalam habbatusauda terdapat obat untuk segala macam penyakit, kecuali kematian*”.<sup>[24]</sup>

Berbagai penelitian telah memperlihatkan efek *Nigella sativa* sebagai analgesik, antipiretik, antihipertensi, bronkodilator, antibakteri, berpotensi meningkatkan sistem kekebalan tubuh, antioksidan, antitumor dan antidiabetik.<sup>[26]</sup> Unsur-unsur kimia dalam jintan hitam (*Nigella sativa*) antara lain: air, protein, lemak, kalsium, vitamin A, vitamin B2, asam askorbat, niasin, fiber, dan abu. Selain unsur-unsur kimia di atas, jintan hitam (*Nigella sativa*) mengandung ekstrak esensial, 15 asam amino (alanin, arginin, isoleusin, lisin, triptofan, tirosin, treonin, asparagin, sistin, glisin, asam glutamat, metionin, dan prolin), zat besi, natrium, kalium, tiamin, riboflavin, piridoksin, niasin, tembaga, dan zinc. Kandungan utama jintan hitam (*Nigella sativa*) adalah *thymoquinone* (TQ), *dithymoquinone* (DTQ), *thymohydroquinone* (THQ), dan *thymol* (THY) yang berperan sebagai antioksidan. Jintan hitam (*Nigella sativa*) juga mengandung nigellon dan glutathion yang berfungsi sebagai protektor

atau melindungi tubuh dari berbagai bahaya zat-zat asing (*xenobiotics*).<sup>[27]</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Ping (2014) mengenai efek pengobatan minyak jintan hitam terhadap parameter sperma dan fitur histologi testis pada tikus menunjukkan minyak jintan hitam dapat meningkatkan kualitas sperma dan memberikan fitur histologi testis yang lebih baik.<sup>[25]</sup> Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Rumampuk (2016) mengenai pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap kualitas spermatozoa tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang terpapar asap rokok menunjukkan ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dapat memperbaiki kualitas spermatozoa.<sup>[28]</sup> Kandungan *thymoquinone* dalam jintan hitam merupakan antioksidan poten yang bekerja sebagai *superoxidant anion scavenger*.<sup>[29,30]</sup> Hal ini menunjukkan bahwa *thymoquinone* berperan pada tahap intersepsi radikal bebas yaitu dengan mendonorkan elektronnya terhadap radikal bebas.<sup>[31,32]</sup> Thymoquinon yang terkandung dalam minyak jintan hitam (*Nigella sativa*) memiliki aktivitas antioksidan yang memegang peranan sangat penting sebagai protektor spermatozoa terhadap ROS hal ini memungkinkan membantu memperbaiki abnormalitas spermatozoa akibat radikal bebas sehingga dapat meningkatkan kualitas dan kuantitas spermatozoa. Selain itu, Jintan hitam (*Nigella sativa*) juga mengandung berbagai asam lemak tak jenuh yang sangat dibutuhkan dalam proses maturasi spermatozoa. Asam lemak tak jenuh ini menstimulasi aktivitas  $17\beta$  hydroxysteroid dehidrogenase, yang merupakan enzim penting dari jalur sintesis testosterone.<sup>[31]</sup>

## SIMPULAN

Menurunnya kualitas sperma dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Salah satunya disebabkan karena radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak mitokondria sperma dan menyebabkan abnormalitas morfologi sperma. Pada jintan hitam (*Nigella sativa*) terdapat kandungan *thymoquinone* yang merupakan antioksidan poten yang bekerja sebagai *superoxidant anion scavenger*. Thymoquinon yang terkandung dalam minyak *Nigella sativa* memiliki aktivitas antioksidan yang memegang peranan sangat penting sebagai protektor spermatozoa terhadap ROS hal ini memungkinkan membantu memperbaiki abnormalitas spermatozoa akibat radikal bebas sehingga dapat meningkatkan kualitas dan kuantitas spermatozoa.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis terapeutik dan efek samping dari pengobatan menggunakan jintan hitam (*Nigella sativa*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahsan, H. B. (2012). Faktor risiko yang memengaruhi keterlambatan konsepsi (infertilitas) pasangan suami istri pada laki-laki di kecamatan palu utara kota palu. *Karya Tulis Ilmiah Universitas Hasanuddin*.
- Anggraeni, M. (2009). Dukungan Sosial yang Diterima oleh Perempuan yang Belum berhasil dalam Pengobatan Infertilitas. *J of Keperawatan Universitas Jendral Soedirman*, 2-3.
- Montoya, J., Bernal, A., & Borero, C. (2002). Diagnostics in Assisted Human Reproduction. *Reprod Biomed Online*, 198-210.
- Mascarenhas, M., Flaxman, S., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. (2009). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PloS Med*, 3-10.
- Adamson, P., Krupp, K., Freema, A., Klausner, J., Reingold, A., & P, M. (2011). Prevalence and correlates of primary infertility among young women in Mysore, India. *Indian J of Med Res*, 440-446.
- Yadollah, B., Madaen, K., Ebrahimi, S., Ehsan, N., & Koushavar, H. (2006). Prevalence of infertility in Tabriz in 2004. *Urology Journal*, 87-91.
- Triwani. (2013). Faktor genetik sebagai salah satu penyebab infertilitas pria. *Bagian Biologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Program Studi Biomedik Program Pascasarjana Universitas Sriwijaya*.
- Irvine, D. (1998). Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod*, 33-44.
- Barten, J. (1978). Screening for infertility in Indonesia. Results of examination of 863 infertile couples. *Pubmed*, 405-412.
- Laurence, L., John, S., Keith, L., Bruce, C., & Bjorn, K. (2011). Aminoglycoside. In: Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutic. 12nd Ed. *Mc Graw & Hill*.
- Perhimpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia; Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia; Ikatan Ahli Urologi Indonesia; Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia . (2013). *Konsensus Penanganan Infertilitas . HIFERI, PERFITRI, IAUI, & POGI*.
- Deuraseh, N. (2008). *The book of medicine (Kitab Al Tibb) of Sahihal-Bukhari prevention of illness and preservation of health perspective: . Malaysia*.
- Rahmanita, H. (2014). Efek ekstrak biji jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap jumlah spermatozoa mencit yang diinduksi gentamisin. *Skripsi UIN Syarif Hidayatullah*.
- Guyton, AC. & John. E. Hall. (2014) *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi Keduabelas*. Singapura: Elsevier
- Basuki, B. P. (2011). *Dasar-dasar Urologi*. Jakarta: Sagung Seto.
- World Health Organization. (2010). Global Prevalence of infertility, infecundity, and childlessness. *Sexual and Reproductive Health WHO*.
- Perhimpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia; Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia; Ikatan Ahli Urologi Indonesia; Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia . (2013). *Konsensus Penanganan Infertilitas . HIFERI, PERFITRI, IAUI, & POGI*.
- Mascarenhas, M., Flaxman, S., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. (2009). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PloS Med*, 3-10.
- Ruststein, S., & Shah, I. H. (2004). DHS Comparative Reports 9. *Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. Reproductive Health and Research, .*
- Sa'adah, N., & Purnomo, W. (2016). Karakteristik dan Perilaku Berisiko Pasangan Infertil di Klinik Fertilitas dan Bayi Tabung Tiara Cita Rumah Sakit Putri. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan* , 61-69.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Hasil Utama Riskesdas 2018. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*.
- Saha, R., & Bhupendar, K. (2011). Pharmacognosy and pharmacology of *Nigella sativa*. *Int Res J of Phar*, 36-39.
- Kartikaya, S. G., & Rakesh. (2009). Oxidative stress and male infertility. *Indian J of Med Res*, 357-367.

- Deuraseh, N. (2008). The book of medicine (Kitab Al Tibb) of Sahihal Bukhari prevention of illness and preservation of health perspectives. . *JBMS*.
- Ping, N., Hashim, N., & Adli, D. (2014). Effects of Nigella sativa (Habbatus sauda) Oil and Nicotine Chronic Treatments on Sperm Parameters and Testis Histological Features of Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-7.
- Sultana, S., H, A., Akhtar, N., Iqbal, A., Nazar, H., & Rehman, R. (2015). Nigella sativa: monograph. *Journal of pharmacognosy and phytochemistry*, 103-106.
- Mujahidatul, M., Rifki, M., & Noor, W. (2012). Pengaruh Minyak Nigella sativa terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Wistar yang Terpapar Asap Rokok. *J Indon Med Assoc*, 178-182.
- Rumampuk, I., Tandean, L., & Turalaki, G. (2016). Pengaruh pemberian ekstrak jintan hitam (Nigella sativa) terhadap kualitas spermatozoa tikus wistar (Rattus norvegicus) yang terpapar asap rokok. *Jurnal e-Biomedik*, 199-204.
- Themburne, S., Feroz, S., Bore, M., & Sakarkar, D. (2014). A review in therapeutic potential of Nigella sativa (kalonji) seeds. *Journal of Medicinal Plants Research*, 167-177.
- Mohammad, K. Y., Toshiki, M., Yumi, N., Katsumi, S., & Hiroaki, S. (2007). Superoxide anion radical scavenging activities of herbs and pastures in Northern Japan determined using electron spin resonance spectrometry. *Int J of Bio Sci*, 349-355.
- Fadwa, S. M., & Soulaf, J. (2008). Effect of Nigella sativa oil treatment on the sex organs and sperm charactors in the rats exposed to hydrogen peroxide. *Mesopotamia J of Agric*.
- Subhash, F. H., Sarkar, M., & Ramzi, M. (2008). From here to eternity - the secret of pharaohs: Therapeutic potential of black cummin seeds and beyond. *Cancer Therapy*, 495-510.
- Buriro, M., & Tayyab, M. (2007). Effect of Nigella sativa on lipid profile in albino rat. *Gomal J Med Sci*.