Maliki Interdisciplinary Journal (MIJ) eISSN: 3024-8140
Volume 4, Issue November, 2026 pp. 2217-2226 http://urj.uin-malang.ac.id/index.php/mij/index

Efek imunomodulator senyawa bioaktif pengobatan nabawi pada hepatocellular carcinoma: Sebuah tinjauan pustaka

Abubakar
Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
**e-mail: 230701110015@student.uin-malang.ac.id*

Kata Kunci:
hepatocellular carcinoma; thymoquinone; imunomodulasi; pengobatan nabawi; tumor microenvironment
Keywords:
Hepatocellular carcinoma; Thymoquinone; Immunomodulation; Prophetic Medicine; Tumor microenvironment.

A B S T R A K

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan salah satu keganasan hati dengan angka mortalitas tinggi yang perkembangannya sangat dipengaruhi oleh lingkungan mikro tumor (tumor microenvironment) yang bersifat imunosupresif. Berbagai senyawa bioaktif yang berasal dari bahan-bahan Pengobatan Nabawi, seperti thymoquinone dari habbatussauda (Nigella sativa), polifenol dan flavonoid dari kurma, madu, serta zaitun, dan stigmasterol dari berbagai tanaman obat, dilaporkan memiliki efek imunomodulator, antiinflamasi, dan proapoptotik terhadap sel HCC. Tinjauan pustaka ini bertujuan mengkaji mekanisme imunomodulator senyawa-senyawa tersebut dalam menghambat perkembangan HCC berdasarkan bukti in vitro, in vivo, dan studi terkait. Hasil kajian menunjukkan bahwa thymoquinone bekerja melalui jalur NF-κB dan Nrf2 untuk menginduksi apoptosis sel HCC, sementara polifenol dan flavonoid dari madu dan zaitun berperan dalam menghambat proliferasi serta migrasi sel tumor melalui jalur Wnt/β-catenin dan AKT/NF-κB. Stigmasterol dilaporkan mampu memodulasi mikrobiota usus serta meningkatkan populasi sel T regulator dan sel T CD8+ pada model HCC, sementara Al-Hijamah sebagai praktik non-farmakologis Pengobatan Nabawi dilaporkan berpotensi meningkatkan imunitas antivirus yang relevan bagi pencegahan HCC terkait hepatitis viral. Integrasi antara prinsip Pengobatan Nabawi dan bukti farmakologi modern membuka peluang pengembangan terapi adjuvan berbasis bahan alami yang aman bagi pasien HCC, meskipun tantangan bioavailabilitas dan keterbatasan bukti klinis masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

A B S T R A C T

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a liver malignancy with high mortality whose progression is strongly influenced by an immunosuppressive tumor microenvironment. Various bioactive compounds derived from Prophetic Medicine, such as thymoquinone from black seed (Nigella sativa), polyphenols and flavonoids from dates, honey, and olives, and stigmasterol from various medicinal plants, have been reported to exert immunomodulatory, anti-inflammatory, and pro-apoptotic effects on HCC cells. This literature review aims to examine the immunomodulatory mechanisms of these compounds in inhibiting HCC progression based on in vitro, in vivo, and related evidence. The review shows that thymoquinone acts through the NF-κB and Nrf2 pathways to induce apoptosis in HCC cells, while polyphenols and flavonoids from honey and olives inhibit tumor cell proliferation and migration through the Wnt/β-catenin and AKT/NF-κB pathways. Stigmasterol has been reported to remodel gut microbiota and increase regulatory T cell and CD8+ T cell populations in HCC models, while Al-Hijamah, a non-pharmacological Prophetic Medicine practice, has been reported to potentially enhance antiviral immunity relevant to hepatitis-related HCC prevention. The integration of Prophetic Medicine principles with modern pharmacological evidence opens opportunities for developing natural adjuvant therapies for HCC patients, although challenges related to bioavailability and limited clinical evidence still require further research.

This is an open access article under the CC BY-NC-SA license.
Copyright © 2023 by Author. Published by Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pendahuluan

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan keganasan primer hati yang paling banyak ditemukan dan menjadi salah satu penyebab kematian akibat kanker tertinggi di dunia. Faktor risiko utama HCC meliputi infeksi kronis virus hepatitis B dan C, sirosis hati, konsumsi alkohol berlebihan, perlemakan hati non-alkoholik, serta paparan toksin makanan seperti aflatoksin. Seluruh faktor risiko tersebut pada dasarnya dapat dicegah, sehingga pencegahan berperan besar dalam menurunkan beban global HCC (Yang et al., 2019).Meskipun berbagai modalitas terapi seperti reseksi bedah, transplantasi hati, terapi target molekuler, dan kombinasi imunoterapi berbasis inhibitor checkpoint imun telah dikembangkan, angka kekambuhan dan resistensi terapi pada HCC tetap tinggi (Wang et al., 2021). Salah satu tantangan utama dalam tata laksana HCC adalah karakteristik lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*, TME) yang bersifat imunosupresif. Di dalam TME, sel kanker hati mampu merekrut dan mengaktifkan sel-sel imunosupresif seperti *Myeloid-Derived Suppressor Cells* (MDSCs) dan sel T regulator, menghasilkan sinyal koinhibitor, serta menciptakan lingkungan metabolik yang tidak mendukung fungsi sel imun efektor, sehingga sel tumor lolos dari pengawasan sistem imun (*immune evasion*) (Chen et al., 2023).

Di tengah keterbatasan terapi konvensional tersebut, perhatian terhadap sumber-sumber pengobatan alami yang berasal dari Pengobatan Nabawi (*Prophetic Medicine*) semakin meningkat. Pengobatan Nabawi mencakup bahan-bahan pangan, tanaman, dan praktik pengobatan yang disebutkan dalam hadis dan tradisi kenabian, seperti habbatussauda (*Nigella sativa*), kurma, madu, zaitun, serta Al-Hijamah (bekam), yang telah lama digunakan sebagai bagian dari pengobatan tradisional umat Islam. Berbagai penelitian farmakologi modern menunjukkan bahwa bahan-bahan tersebut mengandung senyawa bioaktif seperti thymoquinone, polifenol, flavonoid, dan fitosterol yang memiliki aktivitas antitumor, antiinflamasi, dan imunomodulator (Sheikh et al., 2017), sementara praktik Al-Hijamah dilaporkan berperan dalam potensiasi imunitas antivirus yang relevan bagi pencegahan HCC terkait hepatitis kronis (El Sayed, 2023).Berdasarkan uraian tersebut, tinjauan pustaka ini disusun untuk mengkaji secara komprehensif efek imunomodulator senyawa bioaktif Pengobatan Nabawi terhadap HCC, dengan penekanan pada mekanisme molekuler yang mendasari kemampuan senyawa-senyawa tersebut dalam memodulasi TME yang imunosupresif serta potensinya sebagai terapi adjuvan yang aman dan terintegrasi dengan bukti ilmiah modern.

Rumusan Masalah dan Tujuan

Tinjauan pustaka ini disusun untuk menjawab pertanyaan: bagaimana mekanisme imunomodulator senyawa bioaktif Pengobatan Nabawi, khususnya thymoquinone, polifenol dan flavonoid dari madu serta zaitun, kurma, dan stigmasterol, dalam menghambat perkembangan HCC melalui modulasi TME yang imunosupresif. Tujuan penulisan ini adalah merangkum bukti ilmiah in vitro, in vivo, dan klinis terkait efek tersebut sebagai dasar pertimbangan pengembangan terapi adjuvan berbasis bahan alami pada HCC.

Pembahasan

Karakteristik Tumor Microenvironment yang Imunosupresif pada HCC

TME pada HCC dibentuk oleh interaksi kompleks antara sel kanker hati, sel stroma, sel endotel, dan berbagai sel imun. Chen et al. (2023) menjelaskan bahwa TME imunosupresif pada HCC terdiri atas lima komponen utama, yaitu sel-sel imunosupresif seperti MDSCs dan sel T regulator, sinyal koinhibitor pada permukaan sel, sitokin dan kaskade pensinyalan yang larut, lingkungan metabolik yang tidak bersahabat bagi sel imun, serta mikrobiota usus yang turut memengaruhi lingkungan mikro imun melalui aksis usus-hati.Akumulasi MDSCs pada jaringan HCC berkorelasi dengan prognosis buruk dan resistensi terhadap inhibitor checkpoint imun maupun inhibitor tirosin kinase (Wang et al., 2021). Selain MDSCs, TME HCC juga ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-6, dan IL-1β yang berkontribusi pada proses inflamasi kronis, kerusakan jaringan hati, dan mendorong karsinogenesis, sementara sitokin yang mendukung respons imun protektif seperti IL-2 cenderung mengalami penurunan. Pemahaman terhadap karakteristik TME inilah yang menjadi dasar rasional penggunaan senyawa bioaktif alami sebagai agen imunomodulator pada HCC.

Thymoquinone: Mekanisme Proapoptotik dan Imunomodulator

Thymoquinone (TQ) merupakan konstituen aktif utama dari habbatussauda (*Nigella sativa*) yang paling banyak diteliti terkait aktivitas antikankernya. Studi in vitro pada lini sel HCC seperti HepG2, SMMC-7721, dan Hep3B menunjukkan bahwa TQ secara selektif menginduksi apoptosis sel kanker hati tanpa memberikan efek toksik yang bermakna terhadap sel hati normal. Efek sitotoksik TQ ini bahkan menunjukkan sinergisme ketika dikombinasikan dengan agen kemoterapi konvensional seperti doksorubisin dan cisplatin, sehingga berpotensi menurunkan dosis efektif kemoterapi dan efek samping yang menyertainya (Jehan et al., 2020).Selain efek antikankernya, ekstrak *Nigella sativa* Linn. secara empiris juga terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang bermakna terhadap berbagai patogen bakteri, termasuk *Escherichia coli*, pada kasus infeksi saluran kemih bawah, yang menggarisbawahi profil farmakologis habbatussauda sebagai bahan Pengobatan Nabawi dengan manfaat multi-target di luar konteks onkologi (Utami, 2018).

Dari sisi mekanisme molekuler, TQ bekerja melalui modulasi jalur NF-κB dan Nrf2 yang berperan penting dalam regulasi inflamasi dan respons antioksidan seluler. Selain efek proapoptotik langsung, TQ juga dilaporkan memiliki efek imunomodulator dengan memengaruhi produksi sitokin pada sel imun serta meningkatkan kelangsungan hidup sel T yang teraktivasi, sehingga berpotensi memulihkan fungsi imun antitumor yang tertekan pada TME HCC (Tabassum et al., 2021).Meskipun demikian, pemanfaatan klinis TQ masih dibatasi oleh kelarutan air yang rendah dan bioavailabilitas oral yang terbatas. Ballout et al. (2018) merangkum berbagai strategi nanoteknologi, seperti enkapsulasi TQ dalam nanopartikel lipid, liposom, dan pembawa polimerik, yang terbukti meningkatkan aktivitas antikanker dan bioavailabilitas TQ dibandingkan bentuk bebasnya pada berbagai model kanker, sehingga membuka peluang translasi klinis TQ sebagai agen imunomodulator pada HCC.

Polifenol dan Flavonoid dari Madu dan Zaitun

Selain thymoquinone, bahan Pengobatan Nabawi lain seperti madu dan zaitun kaya akan senyawa polifenol dan flavonoid yang berkontribusi terhadap efek antikanker pada HCC. Al Refaey et al. (2021) menunjukkan bahwa madu Manuka menginduksi apoptosis pada sel HepG2 melalui inhibisi jalur Wnt/β-catenin dan ERK1/2, serta meningkatkan sensitivitas sel HCC terhadap doksorubisin sehingga menurunkan dosis efektif kemoterapi yang dibutuhkan. Efek serupa turut didukung oleh temuan bahwa polifenol madu seperti chrysin dan galangin mampu memodulasi jalur TGF-β/SMAD dan menurunkan aktivitas NF-κB/STAT3 pada sel HCC.Pada zaitun, senyawa oleuropein dan hidroksitirosol dilaporkan menghambat migrasi sel HCC yang diinduksi oleh transforming growth factor-α (TGF-α) melalui supresi jalur AKT dan SAPK/JNK. Zhao et al. (2014) menunjukkan bahwa hidroksitirosol menghambat proliferasi, menginduksi henti siklus sel pada fase G2/M, serta menekan aktivasi jalur AKT dan NF-κB pada sel HCC manusia, dan efek ini juga terbukti menurunkan pertumbuhan tumor serta angiogenesis pada model in vivo.

Temuan-temuan ini memperkuat peran polifenol zaitun sebagai agen antiinflamasi dan antiangiogenesis yang relevan dengan modulasi TME HCC.Terkait peran flavonoid secara umum, senyawa aktif dalam tanaman obat, termasuk flavonoid, memiliki peran krusial dalam melindungi struktur sel. Flavonoid juga terbukti memiliki hubungan sinergis dengan vitamin C dalam mengoptimalkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi di dalam jaringan, sebuah mekanisme yang potensial dalam menghambat jalur karsinogenesis (Kristanti, 2017). Temuan ini memberikan dukungan tambahan bahwa efek proteksi seluler oleh flavonoid tidak hanya relevan pada jaringan mukosa, sebagaimana ditunjukkan pada model paparan asap rokok, tetapi juga memiliki relevansi mekanistik yang dapat diekstrapolasikan pada konteks perlindungan hepatosit terhadap stres oksidatif yang mendasari karsinogenesis hati.

Kurma: Reversi Fenotipe Maligna dan Induksi Apoptosis

Kurma, khususnya jenis Ajwa, merupakan salah satu bahan Pengobatan Nabawi yang paling sering disebutkan terkait efek hepatoprotektif dan antikankernya. Sheikh et al. (2017) melaporkan bahwa senyawa fenolik dari kurma Ajwa mampu mengembalikan fenotipe sel HCC yang ganas menjadi mendekati fenotipe sel hati normal, suatu efek yang sejalan dengan anjuran Pengobatan Nabawi terkait konsumsi kurma sebagai penawar racun. Pada model kanker lain, Khan et al. (2021) menunjukkan bahwa ekstrak pulpa kurma Ajwa mengandung karbohidrat, fenolik, flavonoid, dan terpenoid yang menginduksi apoptosis sel kanker payudara triple-negatif melalui inhibisi jalur AKT/mTOR dan modulasi protein keluarga Bcl-2, mekanisme yang secara umum juga relevan pada patogenesis molekuler HCC.

Stigmasterol: Modulasi Mikrobiota Usus dan Sel T Antitumor

Stigmasterol merupakan fitosterol yang ditemukan pada berbagai tanaman obat dalam Pengobatan Nabawi dan dilaporkan memiliki efek antitumor pada HCC melalui mekanisme yang unik, yaitu remodeling mikrobiota usus. Huo et al. (2024) menunjukkan bahwa pemberian stigmasterol pada model tikus HCC memengaruhi komposisi

mikrobiota usus, termasuk peningkatan spesies *Lactobacillus*, yang selanjutnya meningkatkan proporsi sel T CD8+ penghasil interferon-γ dan sel T regulator pada mukosa usus maupun jaringan tumor. Perubahan populasi sel imun ini pada akhirnya meningkatkan ekspresi protein proapoptotik dan menekan pertumbuhan volume tumor secara in vivo. Temuan ini menegaskan bahwa efek imunomodulator senyawa bioaktif Pengobatan Nabawi pada HCC tidak selalu bekerja secara langsung pada sel tumor, tetapi juga dapat dimediasi melalui aksis usus-hati-imun.

Al-Hijamah dan Potensiasi Imunitas Antivirus

Selain senyawa bioaktif yang dapat diisolasi, Pengobatan Nabawi juga mencakup praktik non-farmakologis seperti Al-Hijamah (bekam basah) yang dianjurkan dalam hadis Nabi Muhammad SAW. El Sayed (2023) mengusulkan bahwa Al-Hijamah dapat berfungsi sebagai terapi adjuvan pada hepatitis viral kronis melalui ekskresi perkutan partikel virus, kelebihan feritin, mediator inflamasi, dan radikal bebas, sekaligus berpotensi meningkatkan hitung CD4 dan CD8 serta rasio CD4/CD8 sebagai penanda potensiasi imunitas antivirus. Pada tinjauan lain, Mohamed El Sayed (2023) menekankan bahwa kombinasi Al-Hijamah dengan remedi Pengobatan Nabawi lain, seperti habbatussauda, kurma Ajwa, dan madu, memiliki potensi sinergis dalam memperbaiki luaran terapi hepatitis viral dan pencegahan HCC, meskipun bukti yang tersedia saat ini masih bersifat naratif dan memerlukan konfirmasi melalui studi klinis terkontrol.

Modulasi Myeloid-Derived Suppressor Cells dan Pemulihan Respons Imun Antitumor

Salah satu aspek penting dari efek imunomodulator senyawa bioaktif Pengobatan Nabawi adalah kemampuannya dalam memodulasi populasi sel imunosupresif pada TME HCC, baik MDSCs maupun sel T regulator. Penekanan aktivitas dan jumlah sel-sel imunosupresif ini berpotensi memulihkan infiltrasi dan fungsi sel T sitotoksik ke dalam jaringan tumor, yang pada gilirannya dapat meningkatkan efektivitas terapi imun konvensional seperti inhibitor checkpoint imun (Chen et al., 2023; Wang et al., 2021).Tinjauan mekanistik terhadap produk alami pada kanker hati turut menegaskan bahwa berbagai senyawa yang bersumber dari tanaman, termasuk yang terkandung dalam bahan Pengobatan Nabawi, mampu memengaruhi regulasi imun pada TME melalui berbagai jalur, mencakup penghambatan angiogenesis, migrasi, dan invasi sel tumor, regulasi siklus sel, induksi apoptosis, modulasi fungsi usus, serta regulasi jalur pensinyalan kunci yang berperan pada patogenesis HCC (Guo et al., 2024).

Integrasi dengan Perspektif Pengobatan Nabawi

Pengobatan Nabawi memandang bahan-bahan seperti habbatussauda, kurma, madu, dan zaitun, serta praktik seperti Al-Hijamah, bukan sekadar bahan pangan atau tindakan pengobatan biasa, melainkan juga sebagai sarana penjagaan kesehatan yang dianjurkan dalam tradisi kenabian. Temuan-temuan farmakologi modern terkait efek antikanker dan imunomodulator dari bahan-bahan tersebut memperkuat relevansi integrasi antara pengetahuan tradisional dan pendekatan berbasis bukti ilmiah (*evidence-based medicine*) dalam pengembangan terapi komplementer untuk pasien HCC. Pendekatan integratif ini sejalan dengan konsep kedokteran Islam yang

menekankan keseimbangan antara warisan keilmuan tradisional dan kemajuan ilmu pengetahuan modern.

Tantangan Keamanan, Bioavailabilitas, dan Arah Penelitian ke Depan

Meskipun bukti in vitro dan in vivo menunjukkan potensi besar senyawa bioaktif Pengobatan Nabawi sebagai agen imunomodulator pada HCC, beberapa tantangan translasional masih perlu diperhatikan. Thymoquinone, misalnya, memiliki keterbatasan bioavailabilitas oral akibat kelarutan air yang rendah, sehingga diperlukan strategi formulasi seperti nanopartikel, liposom, atau pembawa lipid untuk meningkatkan penyerapan dan efikasi klinisnya (Ballout et al., 2018). Selain itu, sebagian besar bukti yang tersedia saat ini masih berasal dari studi praklinis, sehingga diperlukan uji klinis terkontrol untuk memastikan keamanan dan efektivitas senyawa-senyawa ini sebagai terapi adjuvan pada pasien HCC (Guo et al., 2024).

Di luar pendekatan berbasis senyawa alami, penelitian bioinformatika dan molekuler kontemporer turut mengidentifikasi sejumlah gen target potensial pada HCC, seperti *enhancer of zeste homolog 2* (EZH2), *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), dan *fatty acid binding protein 5* (FABP5), yang berperan dalam regulasi siklus sel, metabolisme lipid, dan prognosis HCC (Shodry et al., 2024). Identifikasi gen target semacam ini membuka peluang pendekatan integratif ke depan, yaitu mengombinasikan senyawa bioaktif Pengobatan Nabawi dengan terapi bertarget molekuler modern untuk meningkatkan efektivitas tata laksana HCC secara komprehensif. Ke depan, penelitian yang mengombinasikan pendekatan farmakologi molekuler dengan uji klinis fase awal diperlukan untuk mengonfirmasi potensi senyawa dan praktik Pengobatan Nabawi sebagai neo-adjuvan dalam onkologi integratif, khususnya dalam memodulasi TME yang imunosupresif pada HCC.

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa dan praktik Pengobatan Nabawi, khususnya thymoquinone, polifenol dan flavonoid dari madu serta zaitun, senyawa fenolik kurma, stigmasterol, dan Al-Hijamah, memiliki efek imunomodulator, antiinflamasi, dan proapoptotik yang berpotensi menghambat perkembangan hepatocellular carcinoma melalui modulasi tumor microenvironment yang imunosupresif.

Thymoquinone bekerja melalui jalur NF-κB dan Nrf2 untuk menginduksi apoptosis, polifenol madu dan zaitun menghambat proliferasi serta migrasi sel tumor melalui jalur Wnt/β-catenin dan AKT/NF-κB, sementara stigmasterol memodulasi mikrobiota usus dan populasi sel T antitumor. Senyawa-senyawa ini juga berpotensi menekan aktivitas sel imunosupresif seperti MDSCs sehingga memulihkan respons imun antitumor.Disarankan agar penelitian selanjutnya difokuskan pada uji klinis terkontrol untuk mengonfirmasi efikasi dan keamanan senyawa dan praktik Pengobatan Nabawi sebagai terapi adjuvan pada pasien HCC, disertai pengembangan strategi formulasi untuk mengatasi keterbatasan bioavailabilitas, sehingga potensi integrasi antara Pengobatan Nabawi dan kedokteran berbasis bukti dapat dimanfaatkan secara optimal dalam tata laksana HCC.

Daftar Pustaka

Al Refaey, H. R., Newairy, A. S. A., Wahby, M. M., Albanese, C., Elkewedi, M., Choudhry, M. U., & Sultan, A. S. (2021). Manuka honey enhanced sensitivity of HepG2, hepatocellular carcinoma cells, for Doxorubicin and induced apoptosis through inhibition of Wnt/β-catenin and ERK1/2. *Biological Research*, *54*(1). https://doi.org/10.1186/s40659-021-00339-1

Ballout, F., Habli, Z., Rahal, O. N., Fatfat, M., & Gali-Muhtasib, H. (2018). Thymoquinone-based nanotechnology for cancer therapy: promises and challenges. In *Drug Discovery Today* (Vol. 23, Number 5, pp. 1089–1098). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.043

Chen, C., Wang, Z., Ding, Y., & Qin, Y. (2023). Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133308

El Sayed, S. M. (2023). Al-Hijamah (Prophetic Wet Cupping Therapy) is a Novel Adjuvant Treatment for Viral Hepatitis That Excretes Viral Particles and Excess Ferritin Percutaneously, Synergizes Pharmacotherapy, Enhances Antiviral Immunity and Helps Better HCC Prevention and Treatment: A Novel Evidence-Based Combination with Prophetic Medicine Remedies. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, *10*, 1527–1546. https://doi.org/10.2147/JHC.S409526

Guo, J., Yan, W., Duan, H., Wang, D., Zhou, Y., Feng, D., Zheng, Y., Zhou, S., Liu, G., & Qin, X. (2024). Therapeutic Effects of Natural Products on Liver Cancer and Their Potential Mechanisms. In *Nutrients* (Vol. 16, Number 11). https://doi.org/10.3390/nu16111642

Huo, R., Yang, W. J., Liu, Y., Liu, T., Li, T., Wang, C. Y., Pan, B. S., Wang, B. L., & Guo, W. (2024). Stigmasterol: Remodeling gut microbiota and suppressing tumor growth through Treg and CD8+ T cells in hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine*, *129*. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155225

Jehan, S., Zhong, C., Li, G., Zulqarnain Bakhtiar, S., Li, D., & Sui, G. (2020). Thymoquinone Selectively Induces Hepatocellular Carcinoma Cell Apoptosis in Synergism With Clinical Therapeutics and Dependence of p53 Status. *Frontiers in Pharmacology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.555283

Khan, M. A., Siddiqui, S., Ahmad, I., Singh, R., Mishra, D. P., Srivastava, A. N., & Ahmad, R. (2021). Phytochemicals from Ajwa dates pulp extract induce apoptosis in human triple-negative breast cancer by inhibiting AKT/mTOR pathway and modulating Bcl-2 family proteins. *Scientific Reports*, *11*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-021-89420-z

Kristanti, R. A. (2017). PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN CARICA PUBESCENS Lenne & K. koch TERHADAP KETEBALAN EPITEL GINGIVA MENCIT BETINA YANG DIPAPAR ASAP ROKOK. In *Journal of Islamic Medicine* (Vol. 1, Number 1). https://ejournal.uin-malang.ac.id/index.php/jim/article/view/4121

Mohamed El Sayed, S. (2023). Natural Remedies of Prophetic Medicine are Promising in the Management of Viral Hepatitis: Towards Better Preventive and Therapeutic Outcomes (A Review Article). *American Journal of Clinical Medicine Research*, *11*(1), 14–21. https://doi.org/10.12691/ajcmr-11-1-3

Sheikh, B. Y., Sarker, M. M. R., Kamarudin, M. N. A., & Ismail, A. (2017). Prophetic medicine as potential functional food elements in the intervention of cancer: A review. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 95, pp. 614–648). Elsevier Masson SAS. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.043

Shodry, S., Hasan, Y. T. N., Ahdi, I. R., & Ulhaq, Z. S. (2024). Gene targets with therapeutic potential in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, *16*(12), 4543–4547. https://doi.org/10.4251/WJGO.V16.I12.4543 (Tersedia juga di: http://repository.uin-malang.ac.id/22000/)

Tabassum, S., Rosli, N., Ichwan, S. J. A., & Mishra, P. (2021). Thymoquinone and its pharmacological perspective: A review. In *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine* (Vol. 1). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2021.100020

Utami, A. T. (2018). *Nigella sativa Linn. and Lower Urinary Tract Infection Treatment*. Tersedia di: http://repository.uin-malang.ac.id/3866/

Wang, Y., Zhang, T., Sun, M., Ji, X., Xie, M., Huang, W., & Xia, L. (2021). Therapeutic values of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma: Facts and hopes. In *Cancers* (Vol. 13, Number 20). MDPI. https://doi.org/10.3390/cancers13205127

Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Number 10, pp. 589–604). Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y

Zhao, B., Ma, Y., Xu, Z., Wang, J., Wang, F., Wang, D., Pan, S., Wu, Y., Pan, H., Xu, D., Liu, L., & Jiang, H. (2014). Hydroxytyrosol, a natural molecule from olive oil, suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells via inactivating AKT and nuclear factor-kappa B pathways. *Cancer Letters*, *347*(1), 79–87. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.028

Gambar dan Tabel

Tabel 1. *Ringkasan senyawa dan praktik Pengobatan Nabawi serta efeknya terhadap hepatocellular carcinoma. Sumber: diolah dari berbagai referensi.*

Senyawa Bioaktif	Sumber Pengobatan Nabawi	Model Penelitian	Efek Utama pada HCC
Thymoquinone	Habbatussauda (Nigella sativa)	Sel HepG2, SMMC-7721, Hep3B (in vitro)	Induksi apoptosis selektif, sinergis dengan doksorubisin/cisplatin (Jehan et al., 2020)
Thymoquinone	Habbatussauda (Nigella sativa)	Model tikus DEN-induced HCC (in vivo)	Modulasi mikroRNA dan efek imunomodulator (Tabassum et al., 2021)
Thymoquinone (nanoformulasi)	Habbatussauda (Nigella sativa)	Berbagai model sel kanker (in vitro/in vivo)	Peningkatan bioavailabilitas dan efikasi antikanker (Ballout et al., 2018)
Senyawa fenolik & flavonoid kurma	Kurma (Ajwa)	Sel kanker (in vitro), efek hepatoprotektif dilaporkan	Induksi apoptosis, reversi fenotipe maligna sel HCC (Khan et al., 2021; Sheikh et al., 2017)
Polifenol madu (chrysin, galangin, dll.)	Madu (Manuka, Nigella sativa honey)	Sel HepG2 (in vitro)	Induksi apoptosis via inhibisi Wnt/β-catenin dan ERK1/2, sinergis dengan doksorubisin (Al Refaey et al., 2021)
Oleuropein & hidroksitirosol	Zaitun (Olea europaea)	Sel HCC HuH7 (in vitro), model in vivo	Inhibisi migrasi sel, supresi jalur AKT/NF-κB, antiangiogenesis (Zhao et al., 2014)
Stigmasterol	Berbagai tanaman Pengobatan Nabawi	Model tikus HCC (in vivo)	Remodeling mikrobiota usus, peningkatan sel Treg dan CD8+ T, supresi pertumbuhan tumor (Huo et al., 2024)

Senyawa Bioaktif	Sumber Pengobatan Nabawi	Model Penelitian	Efek Utama pada HCC
Al-Hijamah (bekam) & remedi Nabawi lain	Praktik Pengobatan Nabawi non-farmakologis	Tinjauan klinis-mekanistik	Ekskresi partikel virus dan feritin berlebih, potensiasi imunitas antivirus (El Sayed, 2023a, 2023b)
Berbagai produk alami	Tanaman obat tradisional	Tinjauan mekanistik pada kanker hati	Inhibisi angiogenesis, migrasi, invasi; modulasi imun (Guo et al., 2024)

Sumber: Diolah oleh penulis dari Jehan et al. (2020); Ballout et al. (2018); Sheikh et al. (2017); Zhao et al. (2014); Tabassum et al. (2021); Khan et al. (2021); Al Refaey et al. (2021); El Sayed (2023a, 2023b); Guo et al. (2024); dan Huo et al. (2024).