

PERAN *Nigella sativa* LINN. DALAM MUKOSITIS ORAL YANG DIINDUKSI OLEH KEMORADIOTERAPI : LITERATURE REVIEW

Resita Nifada Hanifia¹, Oke Kadarullah², M. Nurizki Haitamy³,
Muhammad Fadhol Romdhoni^{4*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto

²Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gombong

³Departemen Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Rumah Sakit Islam Purwokerto

⁴Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

[*Email Korespondensi: Okadarullah@gmail.com]

Abstract: The Role of *Nigella sativa* Linn in Chemoradiation-Induced Oral Mucositis: A Literature Review. Chemoradiation Induced Oral Mucositis (CIOM), is inflammation or abrasions around the oral cavity caused by the effects of chemotherapy and radiotherapy. Chemoradiotherapy can cause several clinical symptoms including pain, inflammation, dysphagia, diarrhea, drastic weight loss, and infection. Therefore, safe and effective prevention efforts and treatment options for CIOM are needed. *Nigella Sativa* Linn is black cumin which is known to have anti-inflammatory, analgesic, antioxidant, neuroprotective, gastro-protective properties and other beneficial properties. **Methods:** A narrative literature review identified using a comprehensive search method for electronic databases including clinical trial methodology by entering keywords, namely "Chemotherapy, *Nigella Sativa* Linn, Oral Mucositis, Radiotherapy". These keywords are used to search for and retrieve related articles via the websites: PubMed, Scopus, and Google Scholar. **Results:** The results of the study stated that there is a role for *Nigella Sativa* Linn (NSL) in oral mucositis due to chemoradiotherapy oncology therapy. It was concluded that NSL has the active compound thymoquinone as an effective immunomodulator and anti-inflammatory by suppressing pro-inflammatory cytokines, so that NSL can significantly help relieve the symptoms of oral mucositis due to chemoradiotherapy. **Keywords :** Chemotherapy, *Nigella Sativa* Linn, Oral Mucositis, Radiotherapy

Abstrak: Peran *Nigella sativa* Linn Dalam Mukositis Oral Yang Diinduksi Oleh Kemoradioterapi: Literature Review. Chemoradiation Induced Oral Mucositis (CIOM), merupakan peradangan atau luka lecet di sekitar rongga mulut yang disebabkan oleh efek kemoterapi dan radioterapi. Kemoradioterapi menimbulkan gejala klinis diantaranya nyeri, peradangan, disfagia, diare, penurunan berat badan drastis, dan infeksi. Oleh karena itu, diperlukan upaya pencegahan dan pilihan pengobatan CIOM yang aman dan efektif. *Nigella Sativa* Linn adalah jintan hitam yang dikenal memiliki sifat anti inflamasi, analgesik, antioksidan, pelindung saraf, pelindung saluran cerna, dan khasiat lainnya. Tinjauan literatur ini diidentifikasi menggunakan metode pencarian komprehensif pada basis data elektronik termasuk metodologi uji klinis dengan memasukkan kata kunci "kemoterapi"; "mukositis oral"; "*Nigella Sativa*"; "radiasi". Kata kunci ini digunakan untuk mencari artikel terkait melalui website: Pubmed, Scopus, dan Google Scholar. Hasil penelitian menyatakan terdapat peran *Nigella Sativa* Linn (NSL) terhadap mukositis oral akibat terapi onkologi kemoradioterapi. Didapatkan kesimpulan bahwa NSL memiliki senyawa aktif *thymoquinone* yang bertindak sebagai imunomodulator dan anti inflamasi yang

efektif dengan menekan sitokin proinflamasi, sehingga NSL secara signifikan dapat membantu meringankan gejala mukositis oral akibat kemoradioterapi.

Kata Kunci : Kemoterapi, *Oral Mucositis*, *Nigella Sativa*, Radiasi

PENDAHULUAN

Mukositis Oral (MO) adalah peradangan pada mukosa rongga mulut diakibatkan oleh efek samping terapi onkologi pada pasien kanker. Gejala timbul pada 5 - 10 hari setelah kemoradiasi. Tingkat keparahan MO diklasifikasikan menjadi ringan hingga berat, dengan gejala diantaranya kemerahan (eritema), nyeri, ulkus pada rongga mulut. Onset komplikasi kemoradiasi dibagi menjadi komplikasi akut dan komplikasi lanjut. Dimana komplikasi akut berupa mukositis, infeksi jamur dan *xerostomia*. Sedangkan komplikasi lanjut ditandai oleh fibrosis mukosa, atrofi *xerostomia*, nekrosis jaringan, dan disfagia (Thomsen & Vitetta, 2018). Sekitar 20% hingga 40% pasien kanker kepala leher yang menjalani kemoterapi akan mengalami MO. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan kemoradiasi dosis tinggi atau pasien yang sedang menjalani transplantasi sumsum tulang berisiko 76% terkena MO. Sedangkan MO akibat kemoterapi dan radioterapi terjadi secara total yaitu 100% pada pasien kanker kepala dan leher. Frekuensi terjadi MO lebih tinggi pada pasien dengan status gizi buruk dan perawatan mulut yang kurang baik (AlMaghlouth et al., 2023).

Mukositis Oral akibat kemoradiasi terjadi secara kompleks dengan memacu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan aktivasi faktor transkripsi (diantaranya *NF-kB*) yang berperan dalam tahap inflamasi (Ahmad et al., 2021). Dimulai dari fase inisiasi kemoradiasi melibatkan kerusakan untai DNA yang memicu timbulnya radikal bebas ROS. Fase selanjutnya upregulasi dimana terjadi reaksi produksi sitokin pro-inflamasi yang memicu apoptosis. Fase amplifikasi, dimana tahap ini terjadi penguatan sinyalisasi kerusakan. Kemudian fase ulserasi, terjadi lesi disertai nyeri akibat kolonisasi bakteri mulut. Fase Penyembuhan, merupakan tahap akhir dari MO yang ditandai terjadinya pemulihan proliferasi

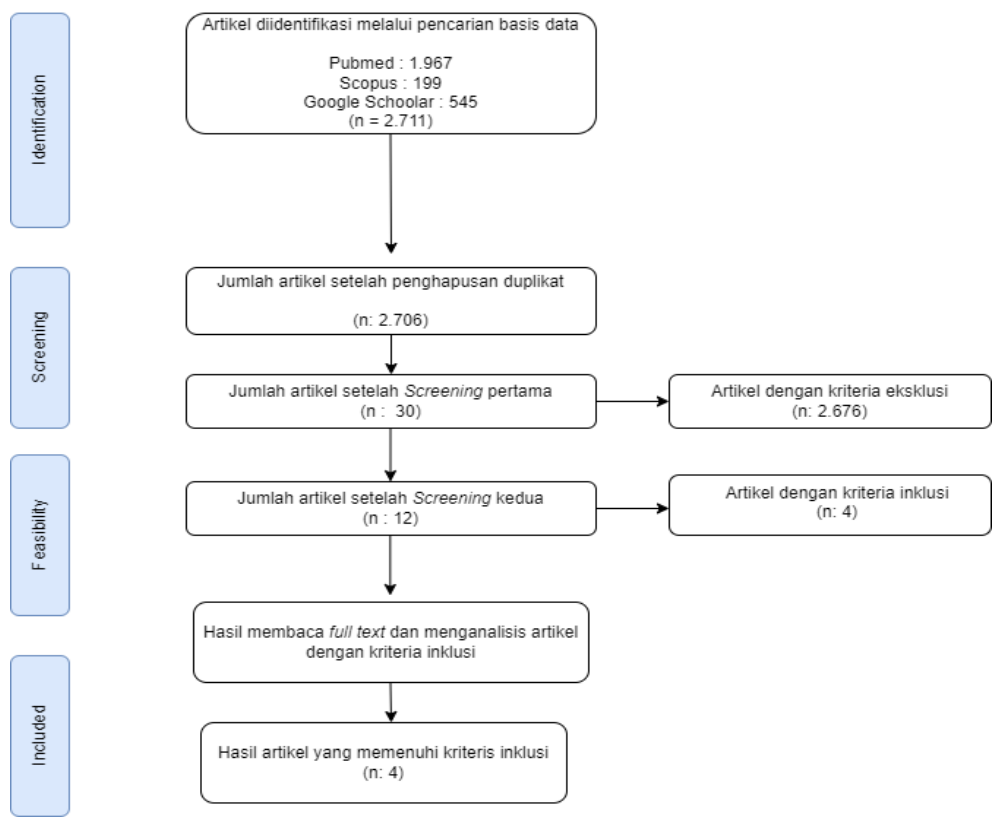
sel epitel dan diferensiasi (Vibha Singh, 2020).

Terdapat peningkatan minat di dunia mengenai pemanfaatan jamu dan tanaman obat herbal sebagai alternatif dalam pengobatan dengan memanfaatkan metabolik sekunder dari bahan alam, khususnya Thymoquinone (TQ) dari *Nigella sativa* Linn, karena hasil yang menjanjikan serta minim efek samping. Peneliti mengembangkan penelitian lebih lanjut untuk mengatasi hambatan bioavailabilitas yang rendah, sehingga diperlukan formulasi baru untuk meningkatkan efektivitas dalam terapi (Butnariu et al., 2022). *World Health Organization* mendorong negara berkembang untuk menggunakan tanaman obat herbal sebagai alternatif terapi. Salah satu obat herbal yang sering digunakan dalam menangani masalah kesehatan adalah *Nigella sativa* Linn (NSL) yang berperan sebagai antiinflamasi, antioksidan, antibiotik, analgetik, gastroprotektif, dan imunomodulator (AlAttas et al., 2016).

METODE

Pada tinjauan pustaka, diidentifikasi menggunakan metode pencarian komprehensif basis data elektronik termasuk metodologi uji klinis dengan memasukkan kata kunci yaitu "Kemoterapi"; "Oral Mucositis"; "*Nigella sativa* Linn"; "Radiasi". Kata kunci ini digunakan untuk mencari dan mengambil artikel terkait melalui website: *Pubmed*, *Google Scholar*, dan *Scopus*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini berfokus pada artikel yang diterbitkan pada 10 tahun terakhir yaitu pada tahun 2014 hingga 2024, semua *design* artikel kecuali *review*, dan artikel berbahasa Inggris. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak sesuai dengan judul dan abstrak serta artikel selain bahasa Inggris. Validasi data ekstensif dilakukan untuk menghilangkan duplikasi dan mengkonfirmasi keakuratan artikel tentang peran *Nigella sativa* Linn pada

mukositis oral yang diinduksi dan keakuratan setiap artikel terbitan kemoradiasi. Evaluasi sistematis terpilih (Gambar 1). dilakukan untuk memverifikasi relevansi



Gambar 1. Proses Pencarian Sumber Artikel

HASIL

Tabel 1. Hasil Penelitian Peran *Nigella sativa* Linn dalam Mukositis Oral Akibat Kemoradioterapi

No	Penulis	Judul	Studi Design	Hasil
1.	Ogus Kadir Egilmez et al., 2020	Investigation of the Protective Effect of <i>Nigella sativa</i> Oil in Cisplatin Induced Oral Mucositis : An Experimental Study	Studi Experimental	Penelitian ini dilakukan pada 6 ekor tikus pada tiap kelompok yang diberikan perlakuan intraperitoneal cisplatin 15 mg/kg pada kelompok 1, pemberian 15 mL <i>Nigella sativa</i> Oil (NSO) makanan secara gavage dan 15 mg/kg intraperitoneal cisplatin pada kelompok 2, pemberian 15 ml NSO secara gavage feeding pada kelompok 3 serta pemberian larutan garam 15 ml dan NSO secara gavage pada kelompok 4. Didapatkan hasil kelompok 1 dengan tingkat keparahan

No	Penulis	Judul	Studi Design	Hasil
2	Hussain et al., 2019	<i>Nigella sativa</i> Oil Mouth Rinse Improves Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients with Acute Myeloid Leukemia	Studi Experimental	tertinggi dan kelompok 4 dengan tingkat peradangan terendah, Sedangkan untuk kelompok 2 dan 3 memiliki tingkat peradangan yang sama dengan kelompok 4 hal ini membuktikan bahwa kelompok 2, 3, 4 yang diberikan NSO efektif mengurangi keparahan mukositis oral dan mengurangi peradangan. Minyak <i>Nigella sativa</i> berperan dalam menurunkan infeksi mukositis oral akibat kemoterapi dibandingkan formula kontrol (nilai $p < 0,05$). Serta secara signifikan mampu menurunkan kemerahan dan ulserasi ($p < 0.001$) dibandingkan dengan kontrol (obat kumur formula).
3.	Ameen et al., 2019	Anti-Inflammatory effect of <i>Nigella sativa</i> oil on Chemoradion induced oral mucositis in patients with head and neck cancers	Studi Experimental	Obat kumur dari minyak <i>Nigella sativa</i> (NS) memiliki kandungan aktif <i>thymoquinone</i> bertindak sebagai antiinflamasi dan imunomodulator yang berpotensi mencegah mukositis oral dan meringankan gejala peradangan, selain itu minyak <i>Nigella sativa</i> terbukti menurunkan regulasi sitokin proinflamasi serta meningkatkan imunitas dan kualitas hidup pada pasien kanker kepala leher yang menjalani terapi kemoradiasi.
4.	Abdullah et al., 2019	<i>Nigella sativa</i> Oil for Oral Mucositis	Studi Experimental	Minyak <i>Nigella sativa</i> sebagai obat kumur terbukti lebih efektif dibandingkan dengan kelompok kontrol obat kumur biasa dalam penanganan mukositis oral pada pasien kanker kepala leher akibat terapi kemoradiasi, <i>Nigella Sativa</i> terbukti mampu meringankan keparahan mukositis oral serta gejala peradangan, nyeri dan disfagia.

PEMBAHASAN

Tinjauan literatur ini, berfokus pada peran tanaman herbal *Nigella Sativa Linn* dalam MO terinduksi kemoradiasi. Kami menemukan bahwa NS efektif dalam meringankan gejala MO seperti kemerahan dan ulserasi dengan sifat anti inflamasinya (Vibha Singh, 2020). Aktivitas senyawa TQ dalam NSL berperan menangkal radikal bebas dan memodulasi antioksidan endogen, yang merangsang peningkatan enzim

antioksidan seperti katalase, peroksidase dan superoksidase, meningkatkan stres oksidatif yang mengarah ke efek hepatoprotektif, dengan cara memblokir jalur Heme oxygenase-1 (HO-1), Sehingga memberi perlindungan pada sel epitel dari stres oksidatif dengan mengurangi ROS dan menurunkan kadar IL-1 β , IL-6, dan TNF- α sehingga dengan kemampuannya dalam menghambat stres oksidatif dapat mengurangi inflamasi dan berperan sebagai

antioksidan. Selain itu NSL juga berperan sebagai imunomodulator, dengan konsentrasi ekstrak NSL yang tinggi mampu menekan respons limfosit terhadap mitogen dengan meningkatkan kematian sel sekaligus menekan aktivitas fagositosis leukosit polimorfonuklear yang menyintesis IL-1 β dan IL-3 hal ini menunjukkan ekstrak dapat menyebabkan proliferasi sel, sekresi sitokin TH2, dan menghambat mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan oksida nitrat (NO) oleh makrofag sehingga mampu mempengaruhi respon sistem imun (Alberts et al., 2024). Maka gejala dapat berkurang tergantung dari tingkat keparahan MO, kondisi mukosa mulut dan imunitas pasien (Yoruk et al., 2017).

Secara keseluruhan, penelitian ini memperjelas kesimpulan dalam berbagai penelitian sebelumnya, yang membuktikan bahwa terdapat korelasi positif antara *Nigella sativa Linn* dan MO akibat kemoradiasi. Hasil penelitian menunjukkan terdapat penurunan yang signifikan pada tingkat keparahan MO pada kelompok yang diberikan perlakuan daripada kelompok kontrol (Afriz et al., 2019). Akan tetapi tingkat keparahan MO tergantung pada jenis dan dosis kemoterapi yang digunakan. Secara signifikan NSL dapat mengurangi keparahan ulserasi dan mempercepat penyembuhan akibat radikal dari *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang terlibat dalam patogenesis kerusakan mukosa mulut (H Batool et al., 2021) serta meregenerasi jaringan dimukosa mulut (Kazemi et al., 2022).

Penelitian menyebutkan bahwa cedera epitel mulut disebabkan aktivasi sitokin pro inflamasi IL-6 dan TNF- α dan NF-K β yang menjadi mediator transkripsi utama dalam proses terjadinya oral mukositis, hal ini memodulasi sitokin pro-inflamasi berkaitan dengan amplifikasi kerusakan mukosa mulut yang diinduksi kemoradioterapi (Pulito et al., 2020). Kandungan anti inflamasi dalam *Nigella sativa Linn* dapat memperlambat denaturasi protein dan menstabilkan membran sel darah, yang dapat mengurangi kerusakan jaringan serta

meningkatkan Kesehatan mulut (Bhavikatti et al., 2024).

Ekstrak minyak *Nigella sativa Linn* memiliki efek biologis yang diisolasi dan dikategorisasi secara farmakologis, berperan sebagai anti inflamasi yang telah terbukti signifikan mampu menurunkan sitokin pro inflamasi, melindungi kerusakan jaringan akibat radikal bebas serta memperbaiki ulserasi mulut (Bocsan et al., 2021; Kökten et al., 2020). Tingkat keparahan mukositis oral berkaitan dengan kadar sitokin pro inflamasi, IL-6, dan TNF- α pada pasien kanker kepala leher. (Ameen et al., 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak NSL efektif mengatasi mukositis oral berdasarkan tingkat keparahan dan durasinya. Akan tetapi dengan keterbatasan sampel penelitian tersebut, hanya membuktikan keefektifan ekstrak *Nigella sativa Linn* dalam mengurangi gejala mukositis oral sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui signifikansinya secara klinis peran *Nigella sativa Linn* dalam MO akibat kemoradiasi (Abdullah et al., 2019).

KESIMPULAN

Nigella sativa Linn (NSL) merupakan bahan alam yang terbukti manfaatnya sebagai pengobatan herbal dengan berbagai sifat diantaranya sebagai antiinflamasi, imunomodulatori, antioksidan dan berbagai sifat lainnya. Dengan senyawa aktif *thymoquinone* yang manfaat utama sebagai imunomodulator dan antiinflamasi yang efektif dalam mengurangi inflamasi dengan cara menekan sitokin proinflamasi. NSL dapat meningkatkan hasil pengobatan pasien yang menjalani kemoradioterapi dan menjadi agen terapeutik sebagai adjuvan. Sehingga NSL secara signifikan dapat membantu meringankan gejala mukositis oral akibat kemoradioterapi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme spesifik yang mendasari efek *Nigella Sativa Linn* pada mukositis mulut akibat kemoradiasi.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullah, H., Ameen, M., Mohammed, M.

- O., Hama-, R., Ali, G., Ahmed, K. M., & Hussain, S. A. (2019). *Nigella Sativa Oil for Oral Mucositis*. 19(4).
- Afraz, S., Bakhtiari, S., & Taheri, S. H. (2019). The Protective Effect of Nigella Sativa Oil on Connective Tissue Inflammation Due to Chemotherapy in Rats. *International Conference on BioMedical Sciences (ICBMS19)*, 1(1), 1–3.
- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Saad, H. H., Wahab, S., Khan, M. I., Ali, M., Mohan, S., Hakeem, K. R., & Athar, M. T. (2021). An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *Journal of Herbal Medicine*, 25(October 2019), 100404. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100404>
- AlAttas, S. A., Zahran, F. M., & Turkistany, S. A. (2016). Nigella sativa and its active constituent thymoquinone in oral health. *Saudi Medical Journal*, 37(3), 235–244. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.3.13006>
- Alberts, A., Moldoveanu, E. T., Niculescu, A. G., & Grumezescu, A. M. (2024). Nigella sativa: A Comprehensive Review of Its Therapeutic Potential, Pharmacological Properties, and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24). <https://doi.org/10.3390/ijms252413410>
- AlMaghlouth, A. A., Abu Shaheen, A. K., Alkhamis, H. S., Alswied, R. A., & Aloraini, N. A. (2023). The Impact of Nigella sativa on Oral Health: A Scoping Review. *The Journal of Medicine, Law & Public Health*, 3(3), 293–298. <https://doi.org/10.52609/jmlph.v3i3.103>
- Ameen, H. A. M., Mohammed, M. O., Khadija Muhamed Ahmed, Rebaz Hama-Gareb Ali, Kamal Ahed Saeed, & Saad Abdulrahman Hussain. (2019). Anti-Inflammatory Effect of Nigella Sativa Oil on Chemoradiation-Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancers. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 11(5), 58–64. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2019v11i5.35704>
- Bhavikatti, S. K., Zainuddin, S. L. A., Ramli, R. B., Nadaf, S. J., Dandge, P. B., Khalate, M., & Karobari, M. I. (2024). Insights into the antioxidant, anti-inflammatory and anti-microbial potential of Nigella sativa essential oil against oral pathogens. *Scientific Reports*, 14(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62915-1>
- Bocsan, I. C., Pop, R. M., Sabin, O., Sarkandy, E., Boarescu, P. M., Roşian, Ş. H., Leru, P. M., Chedea, V. S., Socaci, S. A., & Buzoianu, A. D. (2021). Comparative protective effect of nigella sativa oil and vitis vinifera seed oil in an experimental model of isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats. *Molecules*, 26(11), 1–18. <https://doi.org/10.3390/molecules26113221>
- Butnariu, M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Helon, P., Kukula-Koch, W., López, V., Les, F., Vergara, C. V., Alarcón-Zapata, P., Alarcón-Zapata, B., Martorell, M., Pentea, M., Dragunescu, A. A., Samfira, I., Yessimsiitova, Z., Daştan, S. D., Castillo, C. M. S., Roberts, T. H., Sharifi-Rad, J., ... Cho, W. C. (2022). The effects of thymoquinone on pancreatic cancer: Evidence from preclinical studies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 153(May). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113364>
- H Batool, M Hosein, S. B. et al. (2021). Role of Nigella sativa Extract in Reducing the Inflammatory Damage in Oral Submucous Fibrosis – A Review. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*, V(03), 8–13. <https://doi.org/10.36283/pjmd10-4/012>
- Kazemi, S., Moghadamnia, A. A., Saebnouri, H., Roudsari, S. H. T., & Afraz, E. S. (2022). Effect of

- intraperitoneal injection of *Nigella sativa* oil on 5-fluorouracil-induced oral mucositis in rats. *Journal of Biological Studies*, 5(1), 1–13. <https://doi.org/10.62400/jbs.v5i1.6365>
- Kökten, N., Eğilmez, O. K., Erinc, M., Işın Doğan Ekici, A., Şerifler, S., Yeşilada, E., & Kalcioğlu, M. T. (2020). The protective effect of *nigella sativa* oil against experimentally induced cisplatin ototoxicity: An animal study. *Journal of International Advanced Otolaryngology*, 16(3), 346–352. <https://doi.org/10.5152/iao.2020.7761>
- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C. La, Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 39(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Thomsen, M., & Vitetta, L. (2018). Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. In *Integrative Cancer Therapies* (Vol. 17, Issue 4, pp. 1027–1047). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1534735418794885>
- Vibha Singh, A. K. S. (2020). *Oral mucositis*. 159–168. <https://doi.org/10.4103/njms.NJMS>
- Yoruk, A., Tatar, A., Keles, O. N., & Cakir, A. (2017). Potenziale della *Nigella sativa* nel trattamento della rinosinusite indotta in setting sperimentale. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 37(1), 32–37. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1143>