Vol 5 No 4 November 2024

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

TINJAUAN PUSTAKA

Fenomena Hormesis *Nigella Sativa* pada Mukositis Oral: *Literature Review*

Luai Al Mujahidah[1], Oke Kadarullah[1,2], Muhammad Fadhol Romdhoni[3,] Yenni Bahar[4]

[1]Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto
[2]Departemen otolariongologi bedah kepala dan leher Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gombong
[3]Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
[4]Departemen Herbal, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Email korespondensi: okadarullah@gmail.com

Abstrak: Mukositis Oral (MO) merupakan komplikasi penatalaksanaan kemoradioterapi pada pasien kanker karena patofisiologi yang kompleks. Sekitar 20% hingga 40% pasien tumor yang menerima kemoterapi mengalami mukositis oral, hingga saat ini pengobatan MO yang ada hanya bersifat paliatif dan belum meninjukkan manfaat terapeutik yang signifikan. Penggunaan bahan alam terutama dalam bentuk *whole extract* memiliki fenomena yang tidak *dose dependent*, sehingga menjadi tantangan di bidang klinis salah satunya hormesis. Tujuan dari *literature review* ini adalah untuk menganalisis terjadinya fenomena hormesis *Nigella sativa* pada pasien mukositis oral. *Literature review* ini dilakukan melalui metode tinjauan literatur, pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran artikel terkait pemberian *Nigella sativa* pada mukositis oral. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada fenomena hormesis nigella sativa yang terjadi pada pasien mukositis oral.

Kata Kunci: Hormesis, Mukositis Oral, Nigella Sativa

PENDAHULUAN

Mukositis oral adalah komplikasi dari tatalaksana kemoradioterapi pada pasien kanker disebabkan oleh patofisiologi yang kompleks. Kondisi ini ditandai dengan eritema, ulserasi dan edema pada mukosa mulut [1,2,3,4]. Mukositis oral digolongkan menjadi 2, MO yang dapat ditoleransi dan MO berat sulit ditoleransi [5,6]. Timbulnya mukositis oral dapat memperburuk prognosis, menurunkan kualitas hidup pasien dan mengganggu pengobatan kanker [5,6,7].

Sekitar 20% hingga 40% pasien tumor yang menerima kemoterapi mengalami mukositis oral dan biasanya timbul di hari ke lima sampai empat belas setelahnya[1]. Insiden dan keparahan mukositis oral bergantung pada agen, jumlah siklus, dan dosis kemoterapi tiap pasien[2]. Sebanyak 76% pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang dan 100%

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

pasien kanker kepala dan leher yang menjalani radioterapi fraksinasi berisiko mengalami MO[8]. Hingga saat ini, pengobatan yang ada untuk MO hanya bersifat paliatif dan kurang menunjukkan manfaat terapeutik, bahkan tidak ada agen kuratif efektif untuk MO berat yang tidak ditoleransi[9,10]. Maka panduan tetelaksana MO soal ini terus berkembang dikarenakan sejumlah keterbatasan.

Karena efek samping yang lebih rendah dibandingkan obat-obatan kimia, minat umum dalam mengevaluasi efek terapeutik herbal telah meningkat secara intensif. *Nigella sativa Ranunculae* atau dikenal juga sebagai jintan hitam telah dgunakan di sejumlah benua negara, termasuk di Indonesia[11]. *Nigella sativa* sudah dimanfaatkan biji nya dalam beberapa pengobatan penyakit seperti sakit kepala, sakit gigi, cacingan, kelancaran menstruasi[12,13]. Seacara farmakologis pemilihan dosis efektif serta keamanan menjadi penting, maka perlu bagi para peneliti untuk memilih dosis yang tepat.

Hormesis adalah respons dosis/konsentrasi bifasik, dimana dosis/ konsentrasi rendah menginduksi stimulasi, dan dosis/konsentrasi tinggi menyebabkan penghambatan[14]. Banyak obat obatan serta vitamin telah terbukti mempunyai efek hormesis pada tingkat rendah namun menimbulkan efek toksik pada tingkat tinggi. Tidak hanya obat konvensional namun bahan alam seperti *curcumin*, *black tea*, *ginkgo biloba*, campuran ginseng dengan banyak respon hormetik telah dilaporkan. Selain itu, sejumlah agen hormetik yang berasal dari tumbuhan memperlambat timbulnya dan perkembangan keparahan penyakit huntington dan parkinson[14,15,16]. Penggunaan bahan alam terutama dalam bentuk *whole extract* memiliki fenomena yang tidak *dose dependent*, sehingga menjadi tantangan di bidang klinis.

Berdasarkan latar belakang dan tinjauan Pustaka yang dilakukan oleh penulis, maka penulis tertarik melakukan penelitian dengan judul hormesis *Nigella sativa* pada MO, kami berharap agar hasil dari penelitian ini dapat menambah wawasan dalam bidang kesehatan terutama pasien kanker dengan tatalaksana kemoradioterapi.

METODE

Dalam tinjauan pustaka, pencarian literatur atau artikel dilakukan di 3 basis data yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*. Teknik pencarian menggunakan kata kunci yang digunakan dalam pencarian database adalah *"Nigella Sativa" OR "Oral Mucositis"*. Penelitian terdahulu setidaknya melakukan uji pemberian satu kelompok *Nigella sativa* dan satu kelompok kontrol. Hasil penelusuran awal literatur ditemukan 68.125 artikel yang sesuai dengan kata kunci pencarian. Artikel yang diambil adalah terbatas pada periode 2014 hingga 2024.

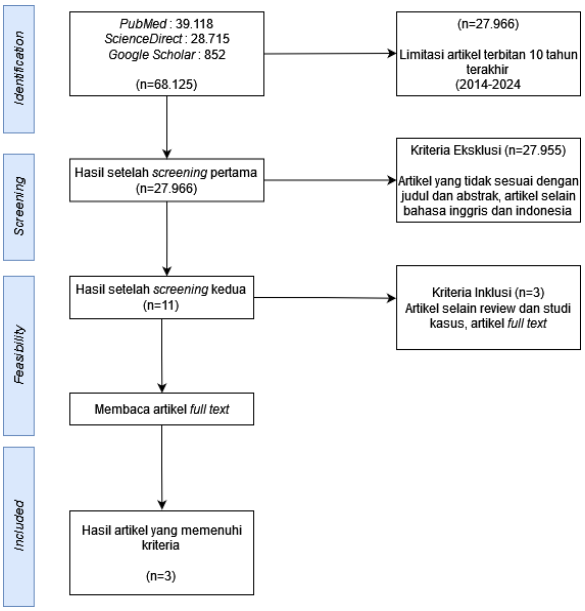
Penelitian selanjutnya melakukan proses seleksi menggunakan langkah-langkah kriteria inklusi yaitu artikel selain *review* dan studi kasus, artikel *full text* dan kriteria eksklusi yaitu artikel tidak sesuai dengan judul dan abstrak, artikel selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia (Gambar 1).

HASIL

Hormesis adalah fenomena respon dosis yang ditandai dengan stimulasi dosis

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

rendah dan penghambatan dosis tinggi. Stimulasi dosis rendah adalah respon yang sederhana, dengan stimulasi maksimum



Gambar 1. Proses pencarian sumber artikel

sekitar 30% - 60% lebih besar diharapkan respon kelompok kontrol[17,18,19].

Sejumlah besar agen yang berasal dari tumbuhan telah menunjukkan respon dosis hormesis dalam eksperimental, terutama pengujian *in vitro* seperti pemberian *ginkgo biloba* peada pasien gangguan pendengaran[20], ginseng yang dapat merangsang pertumbuhan rambut[21], *curcumin* pada pasien dengan penyakit syaraf[22].

Ketiga artikel secara acak menetapkan kelompok kontrol dan kelompok pemberian minyak NS *(Nigella sativa)*. Artikel 1 dan 3 menggunakan dosis kontrol dan minyak NS yang sama yaitu 10 mL/ 6 jam dalam hal ini termasuk kedalam dosis rendah, diberikan setiap hari setelah Tindakan kemoradioterapi. Pada penelitian artikel 1 penilaian keparahan mucositis dikelompokkan dengan tingkat RTOG *(Radiation Therapy Oncology Group)*. Kelompok yang diberi minyak NS menunjukkan insiden dan Tingkat keparahan yang jauh lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, terjadi peningkatan yang tidak signifikan pada minggu ke-4 dan menurun secara bertahap hingga akhir pengobatan[10].

Hasil penelitian *hussain et al* dengan dosis yang sama yaitu 10 mL/ 6 jam menunjukkan peningkatan skor keparahan mukositis oral yang tidak signifikan dinilai dari adanya eritema dan ulkus pada mulut pasien. Penelitian ini juga mengukur tingkat nyeri dan ada tidaknya gangguan fungsi makan pada pasien, pasien dengan pemberian minyak NS tidak terdekteksi adanya peningkatan nyeri yang signifikan dan hanya ada satu pasien yang mengalami gangguan makan hingga akhir penelitian. Pengambilan hasil diambil pada hari ke 4, 12,18, dan 28, setiap pengukuran baik tingkat keparahan MO serta tingkatan nyeri mengalami peningkatan yang tidak signifikan di hari ke-12 lalu menurun secara bertahap setelahnya[23].

Hasil artikel 2 menggunakan dosis yang lebih tinggi yaitu minyak NS 15 mL Dimana dosis ini termasuk dosis maksimum tidak beracun. Penelitian ini menggunakan tikus sebagai eksperimennya dengan diberikan bahan kemoradioterapi yaitu *cisplatin*. Hasil penelitian didapatkan peradangan hebat terjadipada kelompok 1 dan tidak terlihat peradangan yang hebat pada kelompok 2 dalam hal ini diberikan *cisplatin* 15 mg + minyak NS 15 mL. dalam

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

penelitian ini tidak disebutkan adanya efek toksisitas mengingat pemberian dosisnya yang tinggi, sesuai dengan penelitian sebelumnya yang memberikan minyak NS

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

Tabel 1. Hasil Penelusuran Literatur

No.	Judul Artikel	Penulis	Metode Studi	Dosis	Hasil
1.	Anti-inflammatory effect of Nigella Sativa oil on chemoradiation induced oral mucositis in patients with head and neck cancers	Ameen et al.	Randomized Control Trial	Kelompok kontrol dan Minyak NS 10 ml/6 jam setiap hari selama 28 hari	-Tingkat keparahan menurut skala RTOG kelompok yang diberi minyakNS menunjukkan insiden dan tingkat keparahan yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (P<0,05) -Kandungan air liur pada kelompok minyak NS ditemukan secara signifikan lebih rendah dibandingkan yang dilaporkan pada kelompok kontrol(4396 vs. 6204; P<0,05) - Kandungan *TNF-ÿ* pada kelompok minyak NS pada minggu ke 4, 5 dan 6 pengobatan secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan nilai kelompok kontrol dalam waktu yang sama (P<0,05)
2.	Investigation of the Protective Effect of Nigella Sativa Oil in Cisplatin Induced Oral Mucositis: An Experimental Study	Elgimez et al, 2019	Randomized Control Trial	-Kelompok 1: diberi cis 15 mg/kg saja -Kelompok 2: diberi cis 15 mg/kg + Minyak NS 15 mL -Kelompok 3: diberi Minyak NS15 mL saja -Kelompok 4: diberi 15 mL larutan garam 0,09% saja	- Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok 1 dan kelompok lain dalam hal derajat peradangan (p<0,001) - Hasil evaluasi jaringan (infiltrasi sel inflamasi, dilatasi pembuluh darah, erosi dan eksudat) kelompok 2 lebih rendah daripada kelompok satu. - Hasil dari kelompok 3 dan 4 serupa dengan kelompok 2 - Tidak ada efek toksisitas yang timbul dengan pemberian dosis tinggi NSO
3.	Nigella Sativa Oil Mouth Rinse Improves Chemoterapy-Induced Oral Mucositis in Patients wth Acute Myeloid Leukimia	Hussain et al, 2019	Randomized Control Trial	-Kelompok kontrol dan Minyak NS: 10 ml setiap 6 jam, setiap hari dari minggu ke 1-7 (dosis rendah)	- Skor keparahan MO pada kelompok yang diberi minyak NS menunjukkan peningkatan yang tidak signifikan sepanjang periode penelitian dibandingkan dengan nilai awal dan secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan yang dilaporkan pada kelompok kontrol (p < 0,05) pada semua titik waktu selama masa pengobatan - Keparahan mukositis oral yang diukur dari adanya eritema dan ulkus, tingkat nyeri dan gangguan fungsi makan pada pasien yang diberi Nigella Sativa Oil tidak didapatkan peningkatan yang signifikan dan hasilnya jauh lebih rendah daripada kelompok

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

2 g/kg tidak memiliki efek toksik yang serius[24].

Dilihat dari beberapa rtikel yang diambil oleh penulis, tidak ada tanda fenomena hormesis yang muncul, mungkin dikarenakan jarak antara dosis rendah dan dosis tinggi tidak lebih dari 30-60%. Namun hal ini menjadi penting jika ditemukan hormesis dalam jarak perbedaan dosis yang sedikit agar bisa menjadi perhatian dalam memberikan dosis yang tepat pada pasien,

Kapasitas untuk mengeveluasi respon dosis merupkanan suatu tantangan karena adanya permasalahan latar belakang variabilitas. Selain itu serangkaian data eksperimen awal seringkali diperlukan untuk memberikan hasil yang kuat. Meskipun hal tersebut merupakan tantangan bagi para ahli epidemiologi[25].

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah dari seluruh artikel yang digunakan dalam studi literatur ini, ditemukan bahwa tidak ada fenomena hormesis *nigella sativa* pada mukositis oral dengan dosis maksimal yaitu 15 mL dan dosis rendah yaitu 10 mL pada tikus dan manusia, keduanya memiliki hasil dapat mengurangi keparahan MO, mengurangi skala nyeri, juga meningkatkan kualitas hidup pasien dan tidak ada efek toksik yang muncul pada pemberian dosis tinggi. Peneliti dapat mengembangkan penelitian lebih lanjut terkait efek *Nigella Sativa* pada oral mukositis dengan perbandingan dosis tinggi dan rendah tidak hanya dengan kelompok kontrol sehingga teori hormesis pada *Nigella Sativa* akan lebih akurat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto

DAFTAR PUSTAKA

1. Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy–Associated Oral Mucositis. JCO Oncol Pract [Internet]. 2020 Mar;16(3):103–9. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.19.00652
2. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan lyyapu K, Suman A, Roy P. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis-Complicating the Treatment of Cancer. Neoplasia [Internet]. 2004 Sep;6(5):423–31. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1476558604800198
3. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2016 Apr;100:147–66. Available from: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.010.
4. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer [Internet]. 2004 Apr;4(4):277–84. Available from: https://www.nature.com/articles/nrc1318

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

5. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, Outcomes, and Costs of Radiation-Induced Oral Mucositis Among Patients With Head-and-Neck Malignancies. Int J Radiat Oncol [Internet]. 2007 Jul;68(4):1110–20. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.053
6. Wong HM. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. Sci World J [Internet]. 2014;2014:1–14. Available from: http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/581795/
7. Scully C, Sonis S, Diz P. Oral mucositis. Oral Dis [Internet]. 2006 May 15;12(3):229–41. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565848/
8. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. Front Oncol [Internet]. 2017 May 22;7:89. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00089/full
9. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. Int J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2012 Feb;41(2):225–38. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0901502711014664
10. Ameen Ham, Mohammed Mo, Khadija Muhamed Ahmed, Rebaz Hama-Gareb Ali, Kamal Ahmed Saeed, Saad Abdulrahman Hussain. Anti-Inflammatory Effect of Nigella Sativa Oil on Chemoradiation-Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancers. Int J Curr Pharm Res. 2019;11(5):58–64.
11. Tariq M. Nigella sativa seeds: Folklore treatment in modern day medicine. Saudi J Gastroenterol. 2008;14(3):105–6.
12. Gaur S, Srivastava B, Gaur S, Bhardwaj R. International Journal of Medical and Biomedical Studies Medicinal and therapeutically potential of Nigella Sativa. Int J Med Biomed Stud [Internet]. 2017;1(5):7–15. Available from: https://ijmbs.info/index.php/ijmbs/article/view/17
13. Amin B, Hosseinzadeh H. Black Cumin (Nigella sativa) and Its Active Constituent, Thymoquinone: An Overview on the Analgesic and Anti-inflammatory Effects. Planta Med [Internet]. 2015 Sep 14;82(01/02):8–16. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1557838
14. Baharvand M. Herbs in Oral Mucositis. J Clin DIAGNOSTIC Res [Internet]. 2017; Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=3&page=ZE05&issn=0973-709x&id=9467
15. Calabrese V, Santoro A, Trovato Salinaro A, Modafferi S, Scuto M, Albouchi F, et al. Hormetic

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

approaches to the treatment of Parkinson's disease: Perspectives and possibilities. J Neurosci Res [Internet]. 2018 Oct 11;96(10):1641–62. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.24244
16. Sagan LA. Radiation hormesis: Evidence for radiation stimulation and speculation regarding mechanisms. Int J Radiat Appl Instrumentation Part C Radiat Phys Chem [Internet]. 1991 Jan;37(2):313–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/135901979190148U
17. Calabrese EJ. Toxicology rewrites its history and rethinks its future: Giving equal focus to both harmful and beneficial effects. Environ Toxicol Chem [Internet]. 2011 Dec 26;30(12):2658–73. Available from: https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/etc.687
18. Calabrese EJ, Iavicoli I, Calabrese V. Hormesis: why it is important to biogerontologists. Biogerontology [Internet]. 2012 Jun 24;13(3):215–35. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10522-012-9374-7
19. Calabrese EJ, Mattson MP. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? npj Aging Mech Dis [Internet]. 2017 Sep 15;3(1):13. Available from: https://www.nature.com/articles/s41514-017-0013-z
20. Calabrese EJ, Tsatsakis A, Agathokleous E, Giordano J, Calabrese V. Does Green Tea Induce Hormesis? Dose-Response [Internet]. 2020 Jul 1;18(3):155932582093617. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1559325820936170
21. Calabrese EJ. Hormesis and Ginseng: Ginseng Mixtures and Individual Constituents Commonly Display Hormesis Dose Responses, Especially for Neuroprotective Effects. Molecules [Internet]. 2020 Jun 11;25(11):2719. Available from: https://www.mdpi.com/1420-3049/25/11/2719
22. Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R, Mattson MP, Rattan SI. Curcumin and hormesis with particular emphasis on neural cells. Food Chem Toxicol [Internet]. 2019 Jul;129:399–404. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691519302522
23. Hussain SA, Mohammed Ameen HA, Mohammed MO, Ahmed KM, Hama-Gareb Ali R, Safar BM, et al. Nigella sativa Oil Mouth Rinse Improves Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Biomed Res Int [Internet]. 2019 Oct 30;2019:1–10. Available from: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/3619357/
24. Egilmez OK, Kokten N, Kalcioglu MT, Dogan Ekici AI, Serifler S, Yesilada E. Investigation of the Protective Effect of Nigella Sativa Oil in Cisplatin Induced Oral Mucositis: An Experimental Study. Turkish Arch Otorhinolaryngol

E-ISSN :2722-0877
DOI: https://doi.org/10.30596/jih.v5i4.21168

[Internet]. 2020 Apr 7;58(1):10–5. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_43048/tao-58-10-En.pdf

25. Calabrese EJ. Hormesis Mediates Acquired Resilience: Using Plant-Derived Chemicals to Enhance Health. Annu Rev Food Sci Technol. 2021;12:355–81.