

Pengaruh Ekstrak Jintan Hitam Terhadap Berat Badan dan Jalur NF- κ B Tikus Wistar dengan Mukositis Oral Akibat Cisplatin: *Studi in Vivo – in Silico*

The Effect of Black Cumin Extract on Body Weight and NF- κ B Pathway in Wistar Rats with Oral Mucositis Caused by Cisplatin: An in Vivo – in Silico Study

Oke Kadarullah^{1*}, Hasna Khalifatunnisa², Muhammad Fadhool Romdhoni³, Titik Kusumawinakhyu⁴

^{1,2,3,4} Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

*e-mail: okadarullah@gmail.com

ABSTRACT

Cisplatin-induced oral mucositis involves oxidative stress and inflammatory pathway activation that contribute to weight loss. *Nigella sativa* contains thymoquinone with antioxidant and anti-inflammatory properties, yet integrative evidence linking in vivo effects and in silico molecular affinity remains limited. Standard in vivo therapy commonly uses N-acetylcysteine (NAC). This study evaluated the effect of *Nigella sativa* extract on body weight changes and the NF- κ B inflammatory pathway in Wistar rats with cisplatin-induced oral mucositis using in vivo and in silico approaches. Thirty rats were divided into five groups: negative control, *Nigella sativa* at 125, 250, and 500 mg/kgBW, and NAC 100 mg/kgBW as positive control. Body weight was measured before and after induction and analyzed using Repeated ANOVA. Molecular docking of thymoquinone and NAC to NF- κ B was conducted for in silico analysis. A significant difference was observed between pre- and post-treatment body weight ($F=143.399$; $p<0.001$). Mean weight decreased from 247.30 g to 216.83 g (-30.47 g). The control group showed the greatest loss (-53.84 g), while the 125 mg/kgBW dose provided the best protection (-20.33 g). Thymoquinone demonstrated stronger binding affinity (-5.2 kcal/mol) than NAC (-4.2 kcal/mol). *Nigella sativa*, particularly at 125 mg/kgBW, effectively reduced weight loss and may suppress NF- κ B activation.

Keywords: Cisplatin, Mucositis Oral, NF- κ B, *Nigella Sativa*, Thymoquinone.

ABSTRAK

Mukositis oral akibat cisplatin melibatkan stres oksidatif dan aktivasi jalur inflamasi yang berkontribusi pada penurunan berat badan. *Nigella sativa* mengandung thymoquinone dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, namun bukti integratif antara respons *in vivo* dan afinitas molekuler *in silico* masih terbatas. Terapi standar pada model *in vivo* umumnya menggunakan N-acetylcystein. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh ekstrak *Nigella sativa* terhadap perubahan berat badan dan jalur inflamasi NF- κ B pada tikus Wistar dengan mukositis oral akibat cisplatin melalui pendekatan *in vivo* dan *in silico*. Sebanyak 30 tikus dibagi menjadi lima kelompok: kontrol negatif, *Nigella sativa* dosis 125, 250, dan 500 mg/kgBB, serta kontrol positif NAC 100 mg/kgBB. Berat badan diukur sebelum dan sesudah induksi, kemudian dianalisis menggunakan Repeated ANOVA. Analisis *in silico* dilakukan melalui molecular docking thymoquinone dan NAC terhadap protein NF- κ B. Hasil menunjukkan perbedaan signifikan antara berat badan sebelum dan sesudah perlakuan ($F=143,399$; $p<0.001$). Rerata berat badan menurun dari 247,30 g menjadi 216,83 g (-30,47 g). Penurunan terbesar terjadi pada kelompok kontrol (-53,84g), sedangkan perlindungan terbaik diberikan oleh *Nigella sativa* dosis 125 mg/kgBB (-20,33 g). Thymoquinone menunjukkan afinitas lebih kuat (-5,2 kcal/mol) dibanding NAC (-4,2 kcal/mol). Ekstrak *Nigella sativa*, terutama dosis 125 mg/kgBB efektif mengurangi penurunan berat badan dan berpotensi menekan aktivasi NF- κ B.

Kata kunci: Cisplatin, Mukositis Oral, NF- κ B, *Nigella Sativa*, Thymoquinone.

PENDAHULUAN

Mukositis oral (MO) merupakan kondisi inflamasi yang melemahkan mukosa pada rongga mulut dan sering terjadi sebagai konsekuensi dari kemoterapi kanker, khususnya berbasis platinum seperti cisplatin. Meskipun penggunaan cisplatin masih menjadi terapi utama pada berbagai jenis pengobatan antikanker, dikarenakan kemampuannya dalam menginduksi ikatan silang DNA dan apoptosis sel. Akan tetapi efek sitotoksiknya tidak hanya terbatas pada sel tumor, cisplatin juga memicu stres oksidatif berlebihan dan mengaktifkan jalur proinflamasi, terutama *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) yang berperan dalam inisiasi dan progresi kerusakan mukosa oral (Atwiine dkk., 2024; Hannan dkk., 2021; Sheth dkk., 2021). Insidensi MO pada pasien yang menjalani kemoterapi masih tergolong tinggi, dengan tingkat keparahan mencapai lebih dari 40-70 % yang dipengaruhi oleh jenis obat, dosis, durasi pengobatan, serta kondisi fisiologis individu. Kondisi MO tidak hanya berdampak lokal, tetapi juga menimbulkan konsekuensi sistemik. Nyeri dan ulserasi pada rongga mulut mengganggu asupan makanan, yang berujung pada penurunan nutrisi dan menurunkan berat badan serta menurunkan kualitas hidup pasien (Agrawal dkk., 2020; Joly dkk., 2019; Mercieca-Bebber dkk., 2021; Amiri dkk., 2021).

Penurunan berat badan pada kondisi MO bukan sekedar dampak sekunder, melainkan indikator klinis penting yang mencerminkan gangguan metabolik, respons inflamasi sistemik, serta ketidakseimbangan status gizi selama kemoterapi. Aktivasi NF- κ B yang persisten tidak hanya memperburuk inflamasi lokal pada mukosa oral, tetapi juga berkontribusi terhadap peningkatan sitokin proinflamasi sistemik yang dapat mempercepat katabolisme jaringan dan memperburuk kondisi. Oleh karena itu, evaluasi perubahan berat badan dalam model MO menjadi parameter relevan untuk menilai efektivitas intervensi terapeutik secara komprehensif, baik pada tingkat lokal maupun sistemik. *N-acetylcystein* (NAC) telah banyak digunakan sebagai terapi suportif karena sifat antioksidan dan antiinflamasi melalui peningkatan kadar *glutathione* serta penghambatan aktivasi NF- κ B. Secara eksperimental, NAC telah umum digunakan sebagai kontrol pembandingan penelitian efek toksis cisplatin. (Coşkun dkk., 2021, Somdaş dkk., 2020) Namun secara klinis, penggunaan NAC bersifat simptomatik dan mencerminkan pendekatan biologis multitarget. Oleh karena itu, perhatian terhadap senyawa alami sebagai terapi komplementer semakin meningkat. *Nigella sativa* dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat, terutama melalui kandungan *Thymoquinone* (TQ) yang mampu memodulasi jalur NF- κ B dan mediator inflamasi terkait (Bahramian dkk., 2016; Mollazadeh dkk., 2017; Tavakoli-Rouzbehani dkk., 2020).

Meskipun demikian, sebagian besar penelitian sebelumnya masih mengevaluasi efek farmakologis NS secara terpisah, baik pada tingkat molekuler maupun luaran biologis umum (Anayb dkk., 2023; Eğilmez dkk., 2020; Karlsson dkk., 2024). Selain itu, studi yang mengintegrasikan pendekatan *in vivo* dan *in silico* pada model MO akibat cisplatin masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak NS terhadap perubahan berat badan serta interaksinya dengan jalur NF- κ B pada tikus Wistar dengan MO akibat cisplatin melalui pendekatan terintegrasi *in vivo* dan *in silico*, sehingga diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang lebih komprehensif dalam pengembangan terapi komplementer berbasis bahan alam pada komplikasi kemoterapi khususnya atau terapi onkologi lain umumnya.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *pretest-posttest control group design*, dengan pendekatan *in vivo* dan *in silico*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium *Stem Cell & Cancer Research Center (SCCR)*, Semarang, Jawa Tengah.

Prosedur *In Vivo*

Subjek Penelitian

Sebanyak 30 ekor tikus Wistar jantan, berumur 2–3 bulan dengan berat 250–300 gram. Hewan diaklimatisasi selama 7 hari dalam kondisi laboratorium terkontrol (suhu $21 \pm 2^\circ\text{C}$, siklus terang–gelap 12 jam), serta diberikan akses penuh terhadap udara dan pakan standar *ad libitum*. Selama masa kondisi, kondisi kesehatan hewan diawasi setiap hari untuk memastikan tidak terdapat tanda-tanda stres atau gangguan klinis yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Seluruh prosedur perlakuan dilakukan sesuai dengan prinsip kesejahteraan hewan percobaan.

Tikus dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok, yaitu K- (Cisplatin 5 mg/kgBB), K+ (Cisplatin + NAC 500 mg/kgBB), dan tiga kelompok perlakuan yang menerima ekstrak NS dengan dosis berbeda (125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB) setelah pengurangan cisplatin. Induksi cisplatin dilakukan untuk membentuk model mukositis oral, sedangkan pemberian NAC dan ekstrak NS bertujuan untuk memberikan efek protektif terhadap perubahan berat badan dan respon inflamasi. Seluruh perlakuan diberikan sesuai jadwal yang telah ditetapkan, dan berat badan hewan diukur secara berkala sebagai parameter utama dalam penelitian ini.

Data berat badan ini merupakan milik penulis dari penelitian eksperimental yang sama dengan studi biomolekuler sebelumnya, namun dianalisis secara terpisah untuk menjawab pertanyaan penelitian yang berbeda dan belum pernah dilaporkan. Berbeda dengan analisis biomolekuler sebelumnya, penelitian ini berfokus pada luaran fenotip berat badan serta integrasi analisis *in silico* guna menjembatani data *in vivo* dan mekanisme molekuler sehingga memperkuat mekanisme biologis yang diusulkan. Protokol penelitian memungkinkan penggunaan data untuk analisis lanjutan.

Ekstraksi *Nigella sativa*

Biji NS diperoleh dari Semarang, Jawa Tengah, pada Mei 2023. Sampel dicuci, dikeringkan, digiling, dan diayak melalui saringan 120 mesh untuk mendapatkan ukuran partikel yang homogen untuk ekstraksi optimal. Sebanyak 500 gram bubuk diekstraksi dengan maserasi menggunakan 5 L etanol 98% selama 24 jam dalam wadah tertutup yang terlindungi dari cahaya untuk mencegah degradasi senyawa aktif. Pemilihan etanol 98% didasarkan pada kemampuannya untuk melarutkan senyawa bioaktif semi-polar hingga *non-polar*, termasuk *thymoquinone*, komponen kunci yang bertanggung jawab atas aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi (Kadarullah dkk, 2023).

Setelah proses maserasi selesai, campuran disaring untuk memisahkan residu dan filtrat. Filtrat kemudian diuapkan menggunakan evaporator vakum putar pada tekanan terkontrol untuk mendapatkan ekstrak kental. Proses penguapan dilakukan pada suhu rendah untuk menjaga stabilitas senyawa aktif dan mencegah kerusakan termal. Ekstrak yang dihasilkan kemudian disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu 4°C hingga digunakan dalam penelitian, untuk menjaga kualitas dan konsistensi kandungan fitokimia sebelum perlakuan *in vivo* dan analisis lebih lanjut.

Prosedur *In Silico*

Simulasi *in silico* dilakukan menggunakan komputer dengan spesifikasi processor Intel Core i5 generasi ke-12 (2,50 GHz) RAM 24 GB, dan sistem operasi 64-bit berbasis x64. Perangkat lunak yang digunakan meliputi PyRx untuk simulasi *molecular docking*, *Avogadro* untuk optimasi struktur ligan, *PyMOL* untuk visualisasi interaksi molekuler, serta *Swiss Target Prediction*, *Way2Drug PASS Online*, dan *Swiss-Model* untuk prediksi target dan pemodelan protein. Senyawa aktif utama dari *Nigella sativa*, khususnya *thymoquinone*, dipersiapkan dalam format struktur tiga dimensi sebelum dilakukan proses *docking* terhadap protein target yang berperan dalam jalur inflamasi, termasuk protein yang terlibat dalam aktivasi NF- κ B. Struktur protein diperoleh dari basis data *Protein Data Bank* (PDB) dan dipreparasi dengan menghilangkan molekul air serta ligan bawaan sebelum proses penambatan. Parameter *grid box* disesuaikan dengan sisi aktif protein untuk memastikan akurasi interaksi. Hasil *docking* dianalisis berdasarkan nilai *binding affinity* (ΔG) serta jenis interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, guna mengevaluasi potensi afinitas dan stabilitas kompleks *ligan-reseptor*.

Analisis Statistik

Analisis statistik menggunakan *repeated measures anova* untuk menilai perubahan berat badan antar waktu antar kelompok. Analisis ini dipilih karena mampu menganalisis pengukuran berulang pada subjek yang sama serta melihat pengaruh waktu dan interaksi waktu dengan kelompok. Sebelum analisis, dilakukan uji asumsi normalitas, hasil dinyatakan dalam nilai F dan *p-value* dengan batas signifikan $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna secara statistik.

Etik Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh komisi Bioetika Riset Kesehatan Medis, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (No. 399/X/2022).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil menunjukkan bahwa faktor waktu berpengaruh signifikan terhadap berat badan tikus ($F=143,399$; $p < 0,001$), yang menandakan terjadinya perubahan berat badan yang bermakna setelah induksi cisplatin (Tabel 1). Temuan ini mengkonfirmasi bahwa pemberian cisplatin menyebabkan penurunan berat badan secara sistemik. Hal ini mencerminkan dampak toksik dari cisplatin, yang diketahui memicu stres oksidatif dan inflamasi sistemik serta MO, yang secara langsung menghambat proses asupan nutrisi dan berkontribusi pada kehilangan berat badan (Almaji et al., 2023; Lalla et al., 2022).

Tabel 1. Perubahan Berat Badan Tikus Wistar Berdasarkan Waktu

	F	df	Error df	p-value
Pre-Post	143.399	1	29	0.000

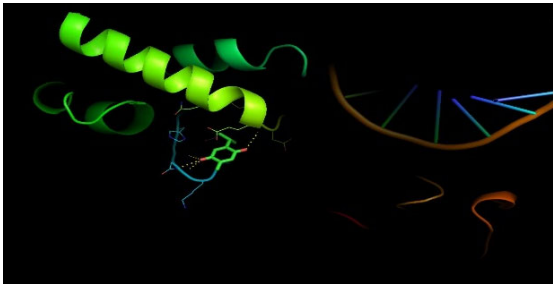
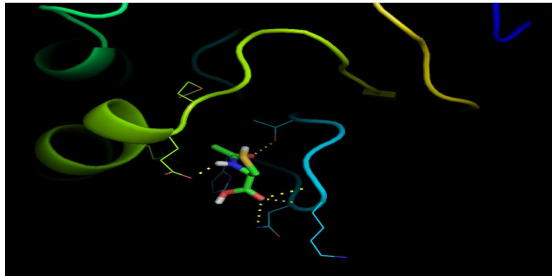
Keterangan: *repeated measures anova*; Nilai $p < 0.001$ menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar perlakuan.

Tabel 2. Rerata Berat Badan Per Kelompok Perlakuan

Kelompok	<i>Pre-Weight</i> (Mean±SD)	<i>Post-Weight</i> (Mean±SD)	Δ <i>Weight</i>
K-	251,67 ± 5,82	197,83 ± 10,40	53,84
P1	247,83 ± 5,71	227,50 ± 8,09	20,33
P2	245,33 ± 6,50	220,33 ± 6,80	25,00
P3	244,50 ± 4,32	219,33 ± 7,68	25,17
K+	247,17 ± 6,08	219,17 ± 6,77	28,00

Sumber: Data Sekunder

Tabel 3. Hasil *Molecular docking*

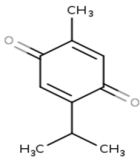
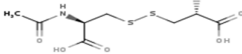
Ligan Uji	Visualisasi <i>Docking</i>	<i>Binding Affinity</i>
<i>Thymoquinone</i>		-5,2 kcal/mol
<i>N-Acetylcysteine</i>		-4,3 kcal/mol

Keterangan: Hasil Visualisasi 3D *molecular docking*

Tabel 4. Hasil Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi, Toksisitas (ADMET)

ADMET	Senyawa	
	<i>Thymoquinone</i>	<i>N-Acetylcystein</i>
Absorpsi		
<i>GI Absorption</i>	Tinggi	Rendah
Kelarutan Air	Larut	Sangat Larut
Distribusi		
BBB Permeability	Ya	Tidak
Metabolisme		
CYP2D6 Inhibitor	Tidak	Tidak
CYP2D6 Substrate	Tidak	Tidak
Eksresi		
<i>Bioavailability</i>	0.55	0.11
Toksisitas		
Prediksi LD ₅₀ (mg/kgBB)	2400	3900
Prediksi Toksisitas (Kelas)	5	5

Tabel 5. Prediksi Bioaktivitas Senyawa TQ dan NAC dengan SwissADME

Senyawa	Aturan Lima Lipinski	
	Parameter	Nilai
 <i>Thymoquinone</i> (C ₁₀ H ₁₂ O ₂)	Berat Molekul (≤ 500 Da)	162.20 g/mol
	Log P (≤ 5)	1.99
	Donor Ikatan Hidrogen (≤ 5)	0
	Akseptor Ikatan Hidrogen (≤ 10)	2
	Jumlah Atom	12
 <i>N - Acetylcysteine</i> (C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₅ S ₂)	Berat Molekul (≤ 500 Da)	282.34 g/mol
	Log P (≤ 5)	0.67
	Donor Ikatan Hidrogen (≤ 5)	4
	Akseptor Ikatan Hidrogen (≤ 10)	6
	Jumlah Atom	17

Perbandingan antar kelompok menunjukkan tren protektif yang jelas pada kelompok perlakuan (Tabel 2). Kelompok kontrol (K-) mengalami penurunan berat badan terbesar, hal ini mencerminkan efek katabolik yang tidak termodulasi. sebaliknya, pemberian ekstrak NS secara konsisten menurunkan derajat kehilangan berat badan, dengan efek paling optimal pada dosis 125 mg/kgbb, bahkan lebih baik dibandingkan NAC. Pola ini menunjukkan adanya efek dosis-optimal, dimana dosis rendah memberikan perlindungan metabolik yang lebih efektif. Secara biologis, TQ berperan dalam menekan inflamasi dan stres oksidatif, sehingga memperbaiki toleransi oral dan mempertahankan asupan nutrisi (Bhavikatti dkk, 2024; Pop dkk, 2020).

Temuan ini juga memperlihatkan bahwa perubahan berat badan tidak hanya merefleksikan kondisi nutrisi, tetapi turut menggambarkan derajat keparahan mukositis oral yang terjadi. Pada kelompok kontrol, penurunan berat badan yang signifikan berkorelasi dengan meningkatnya inflamasi mukosa dan gangguan asupan pakan akibat nyeri serta ulserasi. Sebaliknya, kelompok perlakuan menunjukkan stabilitas berat badan yang lebih baik, mengindikasikan bahwa intervensi ekstrak NS mampu memitigasi dampak sistemik dari inflamasi lokal di rongga mulut. Secara fisiologis, cisplatin diketahui memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) berlebih yang mengaktifasi jalur transduksi sinyal inflamasi, termasuk NF- κ B, sehingga memperburuk kerusakan jaringan dan memperpanjang fase inflamasi. Aktivasi jalur ini berkontribusi terhadap peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang pada akhirnya mempercepat proses katabolisme dan menurunkan nafsu makan. Oleh karena itu, kemampuan NS dalam menekan stres oksidatif memberikan implikasi langsung terhadap perbaikan kondisi metabolik hewan uji (Hosseini dkk, 2016).

Selain itu, kestabilan berat badan pada kelompok perlakuan dapat diinterpretasikan sebagai indikator terjaganya keseimbangan energi dan fungsi gastrointestinal secara keseluruhan. Inflamasi kronis akibat kemoterapi tidak hanya berdampak pada mukosa oral, tetapi juga dapat memengaruhi metabolisme sistemik melalui pelepasan mediator inflamasi ke sirkulasi. Dengan menurunkan aktivasi jalur inflamasi utama, ekstrak NS berpotensi memutus siklus inflamasi-katabolisme yang biasanya memperburuk kondisi hewan uji. Hal ini menjelaskan mengapa kelompok yang mendapatkan NS menunjukkan adaptasi fisiologis yang lebih baik

selama periode pengamatan. Menariknya, pola dosis yang menunjukkan efektivitas optimal pada 125 mg/kgBB dapat mengindikasikan adanya fenomena hormesis, dimana dosis tertentu memberikan efek biologis paling efisien sebelum mencapai titik jenuh atau respons plateau. Pada dosis yang lebih tinggi, kemungkinan terjadi regulasi balik (*feedback regulation*) atau adaptasi seluler yang mengurangi efektivitas relatif perlindungan. Hal ini memperkuat pentingnya penentuan dosis rasional dalam pengembangan agen fitofarmaka berbasis NS. Penentuan rentang dosis terapeutik yang tepat menjadi aspek krusial agar manfaat antiinflamasi dan antioksidan dapat dicapai tanpa menimbulkan efek yang kurang optimal akibat kelebihan paparan senyawa aktif (Afraz dkk., 2019; Almaji dkk, 2023).

Hasil visualisasi *molecular docking* dan *binding affinity* terdapat pada Tabel 3. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa TQ memiliki afinitas ikatan yang lebih kuat terhadap protein target NF- κ B dibandingkan NAC, dengan nilai *binding affinity* masing-masing sebesar -5,2 kcal/mol dan -4,2 kcal/mol. Temuan ini mengindikasikan bahwa TQ membentuk kompleks ligan-reseptor yang lebih stabil, sehingga berpotensi lebih efektif dalam memodulasi aktivasi jalur NF- κ B. Secara biologis, jalur NF- κ B berperan sentral terhadap patogenesis MO akibat cisplatin melalui peningkatan stres oksidatif dan ekspresi sitokin proinflamasi (Agrawal & Gupta, 2020). Analisis interaksi molekuler menunjukkan bahwa TQ membentuk beberapa ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik pada residu asam amino kunci di sisi aktif protein. Interaksi tersebut berkontribusi terhadap kestabilan konformasi kompleks dan menurunkan kemungkinan disosiasi ligan dari reseptor. Stabilitas ini secara teoritis meningkatkan peluang terjadinya inhibisi jalur sinyal secara lebih efektif dibandingkan molekul dengan afinitas lebih rendah.

Berdasarkan analisis ADMET (Tabel 4) menunjukkan bahwa TQ memiliki absorpsi gastrointestinal tinggi dan bioavailabilitas lebih baik (0,55) dibandingkan NAC (0,11). Meskipun keduanya memiliki kelarutan air yang baik. TQ diprediksi dapat menembus blood-brain barrier (BBB), sedangkan NAC tidak. Keduanya tidak berperan sebagai inhibitor maupun substrat CYP2D6 yang mengindikasi resiko interaksi metabolik yang rendah. Dari sisi toksisitas, kedua senyawa tergolong kelas toksisitas 5, dengan nilai LD50 masing-masing sebesar 2400 mg/kgBB untuk TQ dan 3900 mg/kgBB untuk NAC, yang menunjukkan profil keamanan relatif baik. Hal ini menunjukkan bahwa TQ maupun NAC memenuhi aturan Lipinski, yang mengindikasikan potensi absorpsi oral yang baik. Hasil pada Tabel 5 berat molekul TQ dan NAC memenuhi aturan ≤ 500 yaitu 162.20 g/mol dan 282.34 g/mol yang artinya senyawa memiliki penyerapan yang baik dalam tubuh. Jumlah donor ikatan hidrogen memenuhi aturan ≤ 5 yaitu 0 untuk TQ dan 4 untuk NAC. Jumlah akseptor ikatan hidrogen juga memenuhi aturan ≤ 10 yaitu 2 untuk TQ dan 6 untuk NAC yang artinya senyawa tidak mengganggu permeabilitas obat dalam melewati membran bilayer. Nilai log P juga memenuhi aturan ≤ 5 yaitu 1.99 untuk TQ dan 0.67 untuk NAC yang artinya senyawa tidak terlalu hidrofobik karena semakin hidrofobik obat cenderung memiliki toksisitas.

Namun demikian, TQ menunjukkan farmakokinetik yang lebih menguntungkan, ditandai dengan absorpsi gastrointestinal tinggi dan bioavailabilitas yang lebih besar dibandingkan NAC. Meskipun NAC memiliki kelarutan yang sangat baik, namun bioavailabilitasnya relatif rendah, yang berpotensi membatasi efektivitas sistemiknya. Dari aspek keamanan, kedua senyawa termasuk dalam kelas toksisitas kelas 5, yang menunjukkan tingkat toksisitas akut yang rendah dan mendukung penggunaannya sebagai kandidat terapi suportif. Lebih lanjut, interaksi spesifik antara TQ dan residu aktif protein NF- κ B memperkuat dugaan bahwa mekanisme penghambatan terjadi secara langsung pada tingkat molekuler. Inhibisi ini berpotensi menghambat translokasi NF- κ B ke inti sel, sehingga menekan transkripsi gen-gen proinflamasi. Dampak lanjutan dari proses tersebut adalah berkurangnya produksi mediator inflamasi yang berperan dalam kerusakan mukosa (Chatterjee dkk., 2025; Mortensen dkk, 2012; Shetty dkk., 2022). Dengan

demikian, hasil *in silico* memberikan penjelasan rasional terhadap perbaikan klinis yang teramati pada parameter berat badan dalam model *in vivo*.

Afinitas ikatan TQ yang lebih tinggi dapat dijelaskan oleh karakteristik struktur kimianya yang mendukung pembentukan interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen pada sisi aktif protein. Sebagaimana dilaporkan dalam studi *in silico* sebelumnya (Tavakoli-Rouzbehani dkk., 2020). Sebaliknya, NAC menunjukkan afinitas molekuler yang lebih rendah karena mekanisme kerja terutama bersifat tidak langsung, yaitu sebagai prekursor *glutathione* yang menurunkan stres oksidatif tanpa interaksi langsung yang kuat dengan NF- κ B (Rind dkk., 2021). Kesesuaian antara hasil *in vivo* dan *in silico* memperkuat interpretasi bahwa efek protektif terhadap berat badan berhubungan dengan modulasi molekuler pada jalur inflamasi. Pendekatan terintegrasi ini memberikan gambaran komprehensif bahwa NS tidak hanya memperbaiki luaran biologis secara makroskopik, tetapi juga bekerja pada tingkat molekuler melalui interaksi spesifik dengan protein target (Zafar dkk, 2023).

Pola ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa TQ bekerja secara multitarget dan mampu menekan jalur inflamasi utama secara langsung, termasuk NF- κ B (Kadarullah dkk, 2024). Dengan demikian, temuan ini memberikan dasar mekanistik yang kuat dan konsisten dengan hasil *in vivo*, serta mendukung hipotesis bahwa NS berpotensi dikembangkan sebagai agen adjuvan untuk menekan toksisitas inflamasi cisplatin, khususnya mukositis oral.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak NS terbukti berkontribusi dalam menekan derajat penurunan berat badan pada tikus dengan mukositis oral terinduksi cisplatin, terutama pada dosis 125 mg/kgBB. Dukungan analisis *in silico* mengindikasikan keterlibatan jalur NF- κ B sebagai mekanisme molekuler yang mendasari efek tersebut. Temuan ini memperkuat potensi NS sebagai agen suportif untuk mengurangi toksisitas kemoterapi berbasis platinum. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkonfirmasi mekanisme molekuler secara mendalam dan mengevaluasi implikasi klinisnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, peneliti ingin mengucapkan terimakasih kepada berbagai pihak yang telah membantu terwujudnya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- Agrawal, S., & Gupta, S. (2020). Chemotherapy-induced oral mucositis: Pathogenesis and emerging therapeutic target. *Supportive Care in Cancer*, 28(6), 2469–2479. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05045>
- Almaji, N., Alsharif, A., & Alasmari, F. (2023). Chemotherapy-induced oral mucositis: Pathophysiology, clinical impact, and emerging therapeutic strategies. *Journal of Oral Biosciences*, 65(3), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.job.2023.03.003>
- Anayb, S. M., Zahran, heya, mashhour, K., & Elsaadany, B. (2023). Radiation-Induced Oral Mucositis In Egyptian Patients: Incidence And Associated Risk Factors. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 14(2), 2023. <https://doi.org/10.47750/pnr.2023.14.S02.77>
- Atwiine, F., Kyomya, J., Atukunda, E. C., Isiiko, J., & Yadesa, T. M. (2024). Prevalence and risk factors of chemotherapy-induced oral mucositis among adult cancer patients at the cancer unit of Mbarara Regional Referral Hospital. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 20(3), 354–364.

- <https://doi.org/10.1111/ajco.14044>
- 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), 11878. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62915-1>
- Chatterjee, G., Saha, A. K., Khurshid, S., & Saha, A. (2025). A Comprehensive Review of the Antioxidant, Antimicrobial, and Therapeutic Efficacies of Black Cumin (*Nigella sativa* L.) Seed Oil and Its Thymoquinone. *Journal of Medicinal Food*, 28(4), 325–339. <https://doi.org/10.1089/jmf.2024.k.0149>
- Coşkun, Ö., Öztöpez, Ö., Büyük, B., 2021. Possible Protective Activity of N-AcetylCysteine Against Cisplatin- Induced Hepatotoxicity in Rats. *Mol. Biol. Rep.* 48, 637–644.
- Eğilmez, O. K., Kökten, N., Kalcioğlu, M. T., Ekici, A. I. D., Şerifler, S., & Yeşilada, E. (2020). Investigation of the Protective Effect of *Nigella Sativa* Oil in Cisplatin Induced Oral Mucositis: An Experimental Study. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*, 58(1), 10–15. <https://doi.org/10.5152/tao.2020.4733>
- Hannan, M. A., Rahman, M. A., Sohag, A. A. M., Uddin, M. J., Dash, R., Sikder, M. H., Rahman, M. S., Timalisina, B., Munni, Y. A., Sarker, P. P., Alam, M., Mohibbullah, M., Haque, M. N., Jahan, I., Hossain, M. T., Afrin, T., Rahman, M. M., Tahjib-Ul-Arif, M., Mitra, S., ... Kim, B. (2021). Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/nu13061784>
- Hosseini, S., Khajavi Rad, A., Hadjzadeh, M.-A.-R., Mohamadian Roshan, N., Havakhah, S., & Shafiee, S. (2016). The protective effect of *Nigella sativa* against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(1), 44–54.
- Kadarullah, O., Tamtomo, D. G., Wasita, B., & Setiamika, M. (2023). Animal Model of Cisplatin-Induced Oral Mucositis: Dose Optimization. *Acta Medica Academica*, 52(3), 188–194. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.422>
- Kadarullah, O., Tamtomo, D. G., Wasita, B., Setiamika, M., Prayitno, A., Widyaningsih, V., & Soetrisno, S. (2024). Cisplatin-induced oral mucositis prevention: *Nigella sativa*'s anti-inflammatory role through NFκB pathway. *Trends in Sciences*, 21(9), 8105. <https://doi.org/10.48048/tis.2024.8105>
- Karlsson, C., Bohm, N., Andersson, J. S., Finizia, C., & Almstahl, A. (2024). Prospective study on health-related quality of life, oral mucositis and oral health on during treatment of head and neck cancer. *BMC Oral Health*, 24(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04466-5>
- Lalla, R. V., Bowen, J., & Barasch, A. (2022). Oral mucositis induced by cancer therapies: Updated clinical practice guidelines. *Cancer*, 128(19), 3621–3630. <https://doi.org/10.1002/cncr.34461>
- Mortensen, H. R., Overgaard, J., Specht, L., Overgaard, M., Johansen, J., Evensen, J. F., Andersen, L. J., Andersen, E., & Grau, C. (2012). Prevalence and peak incidence of acute and late normal tissue morbidity in the DAHANCA 6&7 randomised trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 103(1), 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01.002>
- Pop, R. M., Sabin, O., Suciu, Şoimiţa, Vesa, S. C., Socaci, S. A., Chedea, V. S., Bocsan, I. C., & Buzoianu, A. D. (2020). *Nigella Sativa*'s Anti-Inflammatory and Antioxidative Effects in Experimental Inflammation. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/antiox9100921>
- Rind, L., Khattak, S., & Ullah, A. (2021). Molecular docking insights of N-acetylcysteine. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 33(3), 223–233. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0187>
- Sheth, H., Pragya, R., Kovale, S., Deshpande, M., Mistry, R., Shreenivas, A., & Limaye, S. (2021). Oral mucositis-case series of a rare adverse effect associated with immunotherapy. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(8), 4705–4709. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-05993-5>
- Shetty, S. S., Maruthi, M., Dhara, V., de Arruda, J. A. A., Abreu, L. G., Mesquita, R. A., Teixeira, A. L., Silva, T. A., & Merchant, Y. (2022). Oral mucositis: Current knowledge and future directions. *Disease-a-Month : DM*, 68(5), 101300. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101300>
- Somdaş, M. A., Güntürk, İ., Balcioğlu, E., Avcı, D., Yazıcı, C., Özdamar, S., 2020. Protective effect of N-acetylcysteine against cisplatin ototoxicity in rats: a study with hearing tests and scanning electron microscopy. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 86, 30–37.
- Tavakoli-Rouzbehani, O., Abbaszadeh-Goudarzi, K., & Farkhondeh, T. (2020). Thymoquinone in cancer therapy: NF-κB pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 110273. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110273>
- Zafar, M. S., Alshahrani, A., Almubarak, S. A., & Alotaibi, S. S. (2023). Network pharmacology of *Nigella sativa* phytoconstituents. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1189456. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1189456>