

KARYA AKHIR

**EFEK PEMBERIAN *BLACK SEED OIL* TERHADAP
EKSPRESI INTERLEUKIN-6 PADA TIKUS WISTAR YANG
MENGALAMI PERITONITIS**

*THE EFFECT OF BLACK SEED OIL ON IL 6 EXPRESSION
IN WISTAR RATS WITH PERITONITIS*

HIDAYAH MARAROTUA HARAHAP

C045172008



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

HALAMAN JUDUL

**EFEK PEMBERIAN *BLACK SEED OIL* TERHADAP
EKSPRESI INTERLEUKIN-6 PADA TIKUS WISTAR YANG
MENGALAMI PERITONITIS**

*THE EFFECT OF BLACK SEED OIL ON IL 6 EXPRESSION IN WISTAR RATS WITH
PERITONITIS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis
dan mencapai sebutan dokter Spesialis Bedah

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

dr. Hidayah Mararotua Harahap
C045172008

PEMBIMBING:

1. Dr. dr. Tommy Rubiyanto Habar, Sp.B, Sp.BA
2. Dr. dr. Nita Mariana, M.Kes, Sp.BA
3. dr. Firdaus Hamid, Sp.MK, Ph.D

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2022

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**EFEK PEMBERIAN *BLACK SEED OIL* TERHADAP
EKSPRESI INTERLEUKIN-6 PADA TIKUS WISTAR YANG
MENGALAMI PERITONITIS**

Disusun dan diajukan oleh:

Hidayah Mararotua Harahap
C045172008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 12 November 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Tommy Rubiyanto Habar, Sp.B, Sp.BA subsp. Dig (K)
NIP. 19731205 200912 1 001


dr. Firdaus Hamid, Sp.MK, Ph.D
NIP. 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)
NIP. 19740321 200812 2 002


Prof. Dr. Dr. Faerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Hidayah Mararotua Harahap
Nim : C045172008
Judul : Efek Pemberian *Black Seed Oil* Terhadap Ekspresi Interleukin-6 pada Tikus Wistar YANG Mengalami Peritonitis

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2022



dr. Hidayah Mararotua Harahap

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis masih dapat bernafas dan diberi kesempatan untuk menyelesaikan karya ilmiah yang berjudul ” **EFEK PEMBERIAN *BLACK SEED OIL* TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-6 PADA TIKUS WISTAR YANG MENGALAMI PERITONITIS**” ini.

Dalam penulisan karya tulis ilmiah ini tentu terdapat banyak kesulitan, namun berkat bimbingan dan bantuan yang tidak henti-hentinya diberikan kepada tim penulis dari berbagai pihak, akhirnya karya akhir ini dapat terselesaikan. Oleh sebab itu, penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT. Tuhan yang memberikan kekuatan, kesehatan dan kesempatan kepada penulis hingga penyelesaian karya tulis ini.
2. Kedua orang tua penulis, Mama dan Papa yang selalu memberikan support dan doa yang tidak pernah putus sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini.
3. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas dukungan dan nasihatnya.
4. Dr. dr. Tommy Rubiyanto Habar, Sp.B, Sp.BA , Dr. dr. Nita Mariana M.Kes, Sp.BA, dr. Firdaus Hamid Sp.MK, Ph. D selaku pembimbing penulis yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, masukan dan bantuan kepada penulis.
5. Kekasihku dr. Waode Aliza Safhiera yang selalu memberikan dukungan dan semangat hingga akhir penyelesaian karya tulis ini.
6. Staf Departemen BEDAH FK Unhas atas arahannya.
7. Para surveilor dan rekan peneliti yang membantu dalam penyelesaian karya tulis ini.
8. Dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Menyadari ketidaksempurnaan dan keterbatasan yang ada, penulis mengharapkan kritik dan saran, guna perbaikan kedepannya.

Makassar, November 2022

dr. Hidayah Mararotua Harahap

ABSTRAK

HIDAYAH MARAROTUA HARAHAP. *Efek Pemberian Black Seed Oil terhadap Ekspresi Interleukin-6 pada Tikus Wistar yang Mengalami Peritonitis* (dibimbing oleh Tommy Rubiyanto Habar dan Firdaus Hamid)

Peritonitis adalah peradangan pada peritoneum yang secara etiologi dibagi menjadi peritonitis primer, sekunder, dan tersier. Mediator pro-inflamasi dalam hal ini Interleukin-6 (IL-6) memengaruhi peritonitis berkembang menjadi infeksi sistemik. Banyak penelitian menjelaskan bahwa senyawa *hymoquinone* dalam *black seed oil* memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan *post text only control group design* dengan membandingkan nilai interleukin-6 dari darah vena 15 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) pasca peritonitis hari ke-1, 3, 7, dan 14. Subjek penelitian yang termasuk dalam kriteria inklusi dibagi menjadi lima kelompok. Kelompok peritonitis dengan pemberian *ceftriaxone* (6 mg); kelompok II peritonitis tanpa perlakuan; kelompok III peritonitis dengan *black seed oil* (200 mg); kelompok IV peritonitis dengan *ceftriaxone* dan *black seed oil*; dan kelompok V tanpa induksi peritonitis. Data yang diperoleh dari setiap kelompok diuji statistik dengan batas derajat bermakna apabila $p < 0,05$. Rata-rata kadar IL-6 sebelum induksi peritonitis dengan injeksi *eschericia coll intraperitoneum* mengalami peningkatan yang signifikan sebesar $2,81 \pm 1,11$ pg/ml. ($p=0,048$). Terdapat perbedaan signifikan kadar IL-6 pada hari ke-3, 7, dan 14 setelah perlakuan antara keempat kelompok peritonitis ($p < 0,05$). Kombinasi *black seed oil* dan *ceftriaxone* menurunkan kadar IL-6 yang lebih besar dibandingkan *black seed oil* saja. Pemberian ekstrak *black seed oil* dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan *ceftriaxone* dapat menurunkan secara signifikan kadar IL-6 tikus wistar peritonitis setelah hari ke-7 dan 14. *Black seed oil* berfungsi sebagai immunomodulator dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada tikus wistar yang mengalami peritonitis.

Kata kunci: *black seed oil*, peritonitis, interleukin-6, eksperimental, tikus wistar



ABSTRACT

HIDAYAH MARAROTUA HARAHAHAP. *The Effect of Black Seed Oil on Interleukin-6 Expression in Wistar Rats with Peritonitis* (supervised by Tommy Rubiyanto Habar dan Firdaus Hamid)

Peritonitis is an inflammation of the peritoneum which is etiologically divided into primary, secondary, and tertiary peritonitis. The pro-inflammatory mediator, in this case, Interleukin-6 (IL-6), influences peritonitis to develop into a systemic infection. Many studies have explained that the thymoquinone compound in black seed oil has anti-inflammatory and antioxidant effects. This study was an experimental study using a post-test-only control group design by comparing the value of interleukin-6 and the venous blood of 15 Wistar rats (*Rattus norvegicus*) after peritonitis on the 1st, 3rd, 7th, and 14th days. Research subjects included in the inclusion criteria were divided into five groups. Group I peritonitis was given ceftriaxone (6 mg); group II peritonitis was not given treatment; group III peritonitis was given black seed oil (200 mg); group IV peritonitis was given ceftriaxone and black seed oil, and group was not given peritonitis induction. The data collected from each group were subjected to statistical tests with a significant consideration if $p < 0.05$. The average IL-6 level before induction of peritonitis with intraperitoneal *Escherichia Coli* injection increases significantly by 2.81 ± 1.11 pg/mL ($p = 0.048$). There are significant differences in IL-6 levels on days 3, 7, and 14 after treatment among the four peritonitis groups ($p < 0.05$). The combination of black seed oil and ceftriaxone reduced IL-6 levels is greater than black seed oil alone. Giving black seed oil extract alone or combined with ceftriaxone significantly reduces IL-6 level in Wistar peritonitis rats after the 7th and 14th days. Black seed oil acts as an immunomodulator, and it can be used as additional therapy in peritonitis Wistar rats.

Keywords: blackseed oil, peritonitis, interleukin 6, experimental, Winstar rats



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat penulisan	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Peritonitis	7
a. Definisi	7
b. Etiologi	7
c. Klasifikasi.....	8
d. Patomekanisme.....	12
e. Gejala klinis.....	17
f. Pemeriksaan fisis	19
g. Pemeriksaan penunjang	20
h. Penatalaksanaan.....	25
i. Komplikasi dan prognosis	27
2.2. Interleukin-6	28
a. Struktur Biologi Interleukin-6	28
b. Efek biologis IL-6 pada peradangan dan kekebalan tubuh...	31

2.3. <i>Black seed</i>	33
a. Aspek biologi tanaman <i>black seed</i>	33
b. Kandungan biokimiawi	34
c. Peran dalam imunomodulasi	35
d. Efek antimikroba	38
e. Cara penggunaan dan dosis harian	40
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	42
3.1. Kerangka Teori	42
3.2. Kerangka Konsep	43
3.3. Hipotesis Penelitian	43
3.4. Alur Penelitian.....	44
BAB IV. METODE PENELITIAN	45
4.1. Desain penelitian	45
4.2. Waktu dan lokasi penelitian	45
4.3. Sampel Penelitian	46
4.4. Definisi Operasional.....	47
4.5. Bahan dan Alat Penelitian	48
4.6. Pelaksanaan Penelitian	49
4.7. Prosedur Pemeriksaan	51
4.8. Cara Pengumpulan Data	53
4.9. Analisa Data	53
4.10. Pengkajian Etik.....	53
4.11. Personalia penelitian.....	54
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	55
5.1. Hasil Penelitian.....	55
5.1.1. Kadar IL-6 setelah pemberian kuman <i>Eschericia Coli</i> ...	55
5.1.2. Kadar IL-6 tikus peritonitis setelah pemberian terapi <i>black seed oil</i>	56
5.2. Pembahasan	66
5.2.1. Kadar IL-6 pada tikus wistar yang mengalami peritonitis	66

5.2.2. Perbandingan kadar IL-6 pada tikus wistar yang mengalami peritonitis sebelum dan setelah diberikan suplemen <i>black seed oil</i>	68
5.3. Keterbatasan penelitian.....	73
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	74
6.1. Kesimpulan	74
6.2. Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	81

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perbandingan kadar IL-6 tikus antara sebelum dan sesudah pemberian kuman <i>Eschericia Coli</i>	55
Tabel 2.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>black seed oil</i> dibandingkan kontrol.....	57
Tabel 3.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>black seed oil</i> dibandingkan kontrol pada hari ke-3.....	58
Tabel 4.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>black seed oil</i> dibandingkan kontrol pada hari ke-7.....	59
Tabel 5.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis yang diberi terapi <i>black seed oil</i> dibandingkan kontrol pada hari ke-14.....	60
Tabel 6.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis berdasarkan waktu pengukuran pada kelompok tanpa perlakuan	62
Tabel 7.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis antara sebelum dan sesudah pemberian terapi <i>black seed oil</i>	63
Tabel 8.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis antara sebelum dan sesudah pemberian terapi <i>black seed oil</i> dan ceftriaxone	64
Tabel 9.	Perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis antara sebelum dan sesudah pemberian terapi ceftriaxone	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Peran IL-6 pada organ.....	31
Gambar 2.	Cara kerja <i>Nigella sativa</i> sebagai anti oksidan	37
Gambar 3.	Cara kerja <i>Nigella sativa</i> sebagai anti-inflammasi	40
Gambar 4.	Sampel tikus Wistar	50
Gambar 5.	Induksi peritonitis pada tikus.....	51
Gambar 6.	Diagram batang perbandingan kadar IL-6 tikus antara sebelum dan sesudah pemberian kuman <i>Eschericia Coli</i>	56
Gambar 7.	Diagram batang perbandingan kadar IL-6 tikus peritonitis antar kelompok berdasarkan waktu pengukuran	61
Gambar 8.	Grafik perubahan kadar IL-6 tikus peritonitis berdasarkan waktu pengukuran.....	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata Penulis	81
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian	82

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Peritonitis adalah inflamasi dari peritoneum (lapisan serosa yang menutupi rongga abdomen dan organ-organ abdomen di dalamnya) (Mabewa et al., 2015; Tochie et al., 2020) . Prevalensi peritonitis pada pasien di perawatan dilaporkan berkisar antara 1,5% sampai 3,5% dari total keluhan abdominal. Kasus ini dikaitkan dengan tingkat kematian yang bisa mencapai 90% jika tidak ditangani secara komprehensif dan segera.(Cardona et al., 2015)

Secara garis besar, peritonitis terbagi atas 3 kelompok utama yaitu primer, sekunder dan tersier. Peritonitis sekunder merupakan kasus yang paling banyak ditemukan pada praktik klinis oleh karena dapat ditimbulkan sebagai akibat dari penyakit lain pada organ abdomen. (Van Biesen & Brown, 2017; Warsingih, 2017) Pada anak-anak, peritonitis paling sering disebabkan oleh adanya infeksi mono-mikroba dimana agen yang paling umum diidentifikasi adalah *Streptococcus Pneumonia*, *E. coli*, *Enterococci* dan kuman *Streptococcus* grup A. Studi telah menunjukkan bahwa sefalosporin generasi ketiga cocok untuk terapi empiris anak-anak dengan kondisi peritonitis.(Carmo et al., 2017)

Dalam sebuah studi observasional retrospektif pada pasien yang dirawat di USA, diagnosis peritonitis sekunder memiliki tingkat insidensi terbesar dibandingkan 2 tipe peritonitis yang lainnya, yaitu mencapai 9,3 per 1000 pasien dimana sekitar 11% pasien dengan peritonitis dalam kelompok ini berkembang menjadi sepsis berat, dengan kegagalan organ tunggal pada 74% pasien dan kegagalan multi-organ pada 20%. (Sartelli et al., 2017) Dalam studi

lain yang dilakukan di *Cluj-Napoca*, Romania pada tahun 2011-2018, prevalensi peritonitis sekunder pada kasus anak dilaporkan terjadi pada 12,4% dari total seluruh pasien yang masuk dengan keadaan darurat bedah dimana usia pasien berkisar antara 1 hari sampai 18 tahun, dengan rata-rata 7,8 tahun dan kelompok usia yang paling sering terkena adalah antara 6 dan 12 tahun (Adrian Surd et al., 2020). Sedangkan, pada penelitian oleh Osifo (2016) di Nigeria, diteliti sebanyak 721 anak berusia antara satu hari hingga 18 tahun (rata-rata 5 4,2 tahun), yang dirawat karena penyakit gastrointestinal, diketahui 182 (25,2%) berkembang menjadi peritonitis, 179 (98,4%) sebelum operasi dan tiga (1,6%) setelah operasi. Peritonitis bakteri sekunder paling banyak disebabkan oleh apendisitis (65,9%), intususepsi (7,1%), volvulus (2,7%), dan atresia usus (2,2%) (Osifo & Ogiemwonyi, 2011).

Dalam berbagai penelitian, dijabarkan bahwa kelanjutan peradangan intraperitoneal menjadi infeksi sistemik mungkin saling terkait dan diperantarai oleh sistem mediator pro-inflamasi dalam hal ini Interleukin-6 (IL-6) dan makrofag. Makrofag adalah sel heterogen yang dapat ditemukan di jaringan sebagai pemberi sinyal spesifik untuk menjaga sistem kekebalan bawaan. Sel ini terlibat dalam pembersihan patogen dan perbaikan jaringan yang cedera (Laurin et al., 2012). Sedangkan, Interleukin 6 adalah senyawa biomolekul yang dapat dimurnikan dari supernatan sel T, fibroblas, dan sel mononuklear darah perifer (Van Snick, 1990). Pada sistem kekebalan tubuh, IL-6 memiliki dampak yang luas dan dapat mempengaruhi proses homeostatis dengan memiliki karakteristik seperti hormon. (Naseem et al., 2016)

Mesothelium yang melapisi seluruh peritoneum rongga adalah sel penghasil IL-6 utama di dalam rongga peritoneum dan mensintesis sejumlah besar ini sitokin pada keadaan inflamasi. Produksi lokal IL-6 adalah penanda intraperitoneal yang sedang berlangsung peradangan pada pasien, beberapa penelitian telah menemukan bahwa kadar IL-6 meningkat sebelum dan selama peritonitis, menunjukkan produksi lokalnya dan mencerminkan status inflamasi lokal kronis (Yang et al., 2018).

Sitokin proinflamasi dan sel-sel imunitas pada kondisi radang merupakan salah satu faktor terpenting dari reaksi inflamasi sistemik, dimana sistem kerja IL-6 dapat diidentifikasi melalui tanda-tanda transisi antara peradangan akut dan kronis yang diamati dalam evaluasi tindak lanjut. (Junga et al., 2019) Oleh karena itu, dalam beberapa tahun terakhir banyak penelitian telah mencoba untuk membangun hubungan antara level marker ini dalam serum pasien dan cairan peritoneal, dan kemungkinan evolusi buruknya, meskipun perawatan bedah telah dilakukan dengan benar. (Badiu et al., 2011)

Di sisi lain, masyarakat Indonesia saat ini sedang marak menggunakan bahan herbal dalam upaya sebagai pemanfaatan pengobatan alternatif, salah satunya adalah penggunaan *black seed oil (Nigella sativa)* yang diyakini memiliki khasiat dalam meningkatkan mekanisme pertahanan antioksidan dan memberikan perlindungan terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Selain itu, *black seed* digunakan pula sebagai obat anti-kanker, diabetes, antijamur dan antibakteri. (Perveen, 2019)

Penggunaan *nigella sativa, seed* dan *oil* dalam pengobatan tradisional telah berlangsung lebih dari 2000 tahun yang lalu, ramuan tersebut digambarkan

sebagai 'Melanthion' oleh Hippocrates dan Discroides. *Black seed* atau yang lebih dikenal dengan nama habbatussauda dan minyaknya memiliki sejarah panjang yang telah lama dikenal dalam peradaban India dan Arab sebagai makanan dan obat-obatan untuk berbagai kondisi kesehatan yang berkaitan dengan sistem pernapasan, saluran pencernaan, ginjal dan fungsi hati. (Tavakkoli et al., 2017)

Analisis fitokimia *black seed* menunjukkan keberadaan lebih dari ratusan Phytoconstituents yang meliputi alkaloid, saponin, sterol dan minyak esensial. Beberapa senyawa bioaktif dari biji yang paling penting bioaktifnya adalah *Nigellone* dan *Thymoquinone*. (Arquam, 2021) Minyak atsiri (0,66 ml dan 1,55mL/kg, ip) dari *N. sativa* dan thymoquinone (0,5, 1,0, 5mg/kg, ip) menunjukkan efek anti-inflamasi yang efektif pada beberapa kasus infeksi. Sejalan dengan efek anti-inflamasi *in vitro* dari *N. sativa*, penelitian *in vivo* mengkonfirmasi efek tersebut. Pemberian oral TQ dan metabolitnya dihydrothymoquinone (25, 50, dan 100mg/kg selama 5 hari pada tikus) menunjukkan aktivitas superoksida anion scavenger pada jaringan yang berbeda. (Amin & Hosseinzadeh, 2016)

Black seed oil menghambat inflamasi pada bronchus dengan menghambat ekspresi dari mRNA dari IL 4, IL5, IL 6 dan TGF β pada hewan coba yang diinduksi alergi (Akrom, 2017). Senyawa *Thymoquinone* dalam *black seed* diteliti memiliki efek menurunkan level IL 6 secara signifikan dan memiliki anti oksidan yang tinggi dalam penelitian (Bordoni,2019).

Berdasarkan pada latar belakang diatas, maka pada penelitian ini, penulis akan meneliti tentang efek pemberian *black seed oil* terhadap ekspresi interleukin 6 pada percobaan tikus wistar yang mengalami peritonitis.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimanakah efek pemberian *black seed oil* terhadap perubahan kadar interleukin-6 pada tikus wistar dalam kondisi peritonitis?

1.3 Tujuan penelitian

a) Tujuan umum

Untuk mengetahui efek pemberian *black seed oil* terhadap perubahan kadar interleukin-6 pada tikus wistar yang mengalami peritonitis?

b) Tujuan khusus

- 1) Untuk mengetahui kadar IL-6 pada tikus wistar yang mengalami peritonitis.
- 2) Untuk mengetahui perbandingan kadar profil interleukin-6 pada tikus wistar yang mengalami peritonitis sebelum dan setelah diberikan suplemen *black seed oil*.

1.4 Manfaat penulisan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

1. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran bagi pembaca mengenai efek *black seed oil* terhadap profil kadar interleukin-6 pada tikus wistar yang mengalami peritonitis.

2. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi peneliti untuk melakukan pengembangan penelitian serupa yang menggunakan variable interleukin-6, dan *black seed oil* pada tikus yang mengalami peritonitis.

3. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rekomendasi bagi para tenaga medis (dokter) untuk menggunakan *black seed oil* sebagai modalitas tambahan dalam penatalaksanaan kasus peritonitis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Peritonitis

a. Definisi

Peritonitis adalah peradangan pada selaput serosa yang melapisi rongga perut dan organ viseral di dalamnya. Peritonitis diklasifikasikan menjadi primer, sekunder dan tersier. Peritonitis spontan primer jarang terjadi dan biasanya disebabkan oleh satu organisme. Pengobatan definitif pada peritonitis primer biasanya cukup dengan antibiotik spektrum luas atau antimikroba sesuai hasil kultur. Peritonitis sekunder berhubungan dengan saluran cerna. Hal ini terjadi akibat penyebaran infeksi dari organ intra abdomen atau akibat tumpahan dari saluran gastrointestinal atau genitourinary umumnya disebabkan oleh perforasi usus, nekrosis dinding usus, trauma, atau pasca operasi sebagai akibat dari cedera iatrogenik atau kebocoran anastomosis. Pengobatan peritonitis sekunder adalah kombinasi intervensi operatif, penghapusan perangkat prostetik dan antibiotic. Peritonitis tersier, juga disebut peritonitis rekuren, ditandai dengan disfungsi organ dan inflamasi sistemik yang berhubungan dengan infeksi rekuren. Angka kematiannya tinggi dan manajemennya sulit. Pengobatan terdiri dari antibiotik spektrum luas karena infeksi sering mencakup organisme nosokomial dan bakteri yang resisten terhadap banyak obat (Halcomb et al., 2019).

b. Etiologi

Pada kasus pediatri, peritonitis bakterial spontan merupakan kasus yang paling umum dijumpai di rumah sakit. Keadaan ini paling banyak diakibatkan

oleh perforasi saluran pencernaan dengan kontaminasi yang jelas seperti ruptur omfalokel atau akibat kontaminasi mekonium. Keadaan peritonitis primer pada umumnya selalu terkait dengan adanya kelainan intra-abdomen lain meskipun studi terbaru menunjukkan insiden kasus hanya kurang dari 1 sampai 2% dari kedaruratan perut pediatrik (Khilji, 2014). Zorludemir dkk melaporkan bahwa etiologi yang mendasari terjadinya peritonitis pada anak antara lain perforasi usus, ruptur omfalokel, nekrosis usus isemik, enteritis atau kolitis, peritonitis primer idiopatik, infeksi luka atau dehiscence, septikemia, asites atau hemoperitoneum serta peritonitis mekonium (Zorludemir et al., 1992).

c. Klasifikasi

- Peritonitis primer

Peritonitis primer terjadi karena peradangan pada peritoneum oleh sumber di luar peritoneum, seperti melalui jalur hematogen. Ini sangat berbahaya, terutama pada anak-anak yang mengidap nefrosis atau penderita sirosis. Itu terjadi dalam keadaan *immunocompromised*. Sekitar 70% dari waktu agen penyebabnya adalah *Escherichia coli*, 10 - 20% oleh kokus gram positif, dan 10% lainnya oleh anaerob. Jenis ini sering diobati dengan antibiotik dan resusitasi cairan. Kemudian mungkin perlu pembedahan untuk tujuan diagnostik, kultur, atau drainase abses.

- Peritonitis sekunder

Peritonitis jenis ini terjadi akibat peradangan atau pecahnya dinding organ atau saluran padat ke dalam rongga peritoneum. Lebih lanjut dapat diklasifikasikan sebagai peritonitis karena trauma, pasca operasi, atau karena perforasi. Peritonitis pasca operasi Insiden peritonitis pasca

operasi adalah 1 - 20% pada pasien setelah menjalani laparotomi. Penyebab paling umum adalah kegagalan anastomosis yang menyebabkan kebocoran. Gejala tersebut menjadi jelas lima sampai tujuh hari setelah operasi dan memiliki angka kematian yang tinggi. Kebocoran enzim proteolitik di rongga peritoneum menyebabkan inflamasi dan respon sistemik.

- Peritonitis tersier / rekuren

Jenis peritonitis adalah infeksi berulang atau persisten di dalam rongga peritoneum setelah pengobatan peritonitis primer dan sekunder yang memadai. Biasanya disebabkan oleh organisme yang virulensinya rendah atau bisa juga steril.(Mahyoub et al., 2019)

Selain klasifikasi diatas, terdapat pula penggolongan lain peritonitis yaitu:

- Peritonitis mekonium

Peritonitis mekonium adalah penyakit prenatal yang jarang terjadi dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Menetapkan diagnosis prenatal yang jelas diperoleh dengan USG. Mungkin ada USG prenatal dan postnatal: kalsifikasi abdomen, asites, polihidramnion, mekonium pseudokista, massa ekogenik, dan obstruksi usus atau usus yang melebar. Hasil klinis berbeda-beda bergantung pada adanya diagnosis antenatal mekonium peritonitis dan bentuknya, yang bisa ringan atau berat. Salah satu pengobatan dan penatalaksanaan mekonium peritonitis bergantung pada gambaran klinis bayi baru lahir. Peritonitis mekonium yang didiagnosis sebelum lahir berbeda dengan

bayi baru lahir, tidak hanya dalam hal angka kematian tetapi juga melalui penurunan morbiditas dan prognosis yang lebih baik secara keseluruhan (Forshall,I, 2019).

- Peritonitis generalisata

Peritonitis generalisata adalah patologi intraabdomen yang berpotensi mengancam nyawa di seluruh dunia yang sebagian bermanifestasi sebagai abdomen akut. Peritonitis generalisata adalah penyebab paling sering dari perut akut yang membutuhkan antibiotik spektrum luas dan kendali sumber dengan laparotomi atau operasi laparoskopik untuk penyembuhan definitif, kecuali dalam kasus peritonitis spontan yang merupakan keadaan darurat medis. Selain itu, peritonitis generalisata merupakan kontributor utama kematian non-trauma di semua pengaturan darurat, dan penyebab utama kedua dari sepsis pada pasien yang sakit kritis. Diobati dengan antibiotik saja. Patofisiologinya melibatkan proses inflamasi pada peritoneum yang disebabkan oleh agen infeksius atau kimiawi yang mengiritasi rongga peritoneum baik oleh penyebaran infeksi hematogen dari bagian tubuh lain ke rongga peritoneum, atau dengan perforasi pada viskus berongga intraabdomen yang mengakibatkan tumpahan bakteri ke dalam rongga peritoneum. Respons peradangan lokal yang kuat kemudian muncul untuk mengontrol peradangan yang sebagian besar bersifat menular. Jika tidak diobati tepat waktu, itu menyebar ke sirkulasi sistemik yang menyebabkan bakteremia, septikemia, syok septik, disfungsi multiorgan, dan akhirnya kematian. Peritonitis generalisata mempengaruhi sekitar

9,3 pasien per 1000 pasien yang masuk rumah sakit dan membutuhkan resusitasi pra operasi yang memadai untuk mencegah morbiditas dan mortalitas perioperatif yang tinggi.

- *Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)*

Di antara pasien dengan asites yang telah diikuti selama satu tahun, peritonitis bakteri spontan (SBP) berkembang pada sekitar 10 sampai 30% dan memiliki perkiraan angka kematian di rumah sakit sebesar 20%. Prevalensi SBP pada pasien rawat jalan sirosis adalah 1,5 sampai 3,5% dan diantara pasien rawat inap sekitar 10%. Dalam kebanyakan kasus, SBP dihasilkan dari translokasi bakteri dari lumen usus. Lebih jarang, SBP terjadi akibat bakteremia yang berasal dari tempat yang jauh, seperti infeksi saluran kemih. Mayoritas kasus SBP disebabkan oleh organisme enterik gram negatif, seperti *Escherichia coli* dan *Klebsiella pneumoniae*, tetapi dalam beberapa tahun terakhir proporsi SBP disebabkan oleh *cocci* gram positif, seperti *Streptococcus pneumoniae*, spesies *Staphylococcus*, dan spesies *Enterococcus*, telah meningkat secara signifikan. Faktor risiko yang terkait dengan perkembangan SBP termasuk sirosis, protein total cairan asites kurang dari 1 g / dL, total serum bilirubin lebih besar dari 2,5 mg / dL, perdarahan varises, dan episode SBP sebelumnya. Penggunaan inhibitor pompa proton dapat sedikit meningkatkan risiko terjadinya SBP pada orang dengan sirosis dan asites.

d. Patomekanisme

1. Patomekanisme Peritonitis Primer

Peritonitis primer adalah infeksi rongga peritoneal yang tidak berhubungan langsung dengan kelainan intraabdominal lainnya. Sebagian besar kasus disebabkan oleh infeksi bakteri; juga dikenal sebagai peritonitis bakterial spontan. Biasanya ini terjadi dengan adanya asites dari berbagai kondisi yang mendasari. Pada era pra-biotik, peritonitis primer menyumbang 10% dari semua keadaan darurat pediatri perut; sekarang menyumbang > 1 - 2%. Penurunan tersebut telah dikaitkan dengan penggunaan antibiotik secara luas untuk penyakit saluran pernapasan bagian atas ringan. Meskipun peritonitis primer dapat terjadi pada anak-anak tanpa penyakit predisposisi, hal ini terutama terkait dengan sirosis pasca nekrotik dan sindrom nefrotik. (Johnson et al., 2018)

Pada kasus anak, literatur menunjukkan bahwa sekitar 2% dari keadaan darurat abdomen adalah kasus peritonitis primer yang lebih sering diamati antara usia 4 dan 9 tahun. Anak dengan gangguan kesehatan seperti: sindrom nefrotik, sirosis hati, dan defisiensi imun lebih rentan terkena peritonitis oleh karena factor risiko tersebut. Jalur hematogen, limfatik, gastrointestinal, dan saluran kelamin/tuba falopi (wanita) adalah kemungkinan rute infeksi yang bisa terjadi. Selain itu, benda asing di saluran kemih dan intra-abdominal adalah rute infeksi lain yang mungkin memperberat (Khilji, 2014).

Penelitian menunjukkan prosedur injeksi peritoneal dengan menggunakan 1×10^7 CFU *Escherichia coli* yang sebelumnya dibiakkan pada media kedelai dapat menginduksi peritonitis pada tikus. (Chen,Q et al, 2010)

2. Patomekanisme Peritonitis Sekunder dan Tersier.

Infeksi intraabdominal sekunder biasanya disebabkan oleh tumpahan mikroorganisme gastrointestinal atau genitourinari ke dalam ruang peritoneal sebagai akibat hilangnya integritas sawar mukosa. Contohnya termasuk apendisitis, divertikulitis, kolesistitis, luka tembus usus, dan perfora ulkus lambung atau duodenum. Infeksi sekunder relatif umum, berupa peritonitis umum atau abses lokal. Abses mungkin terbatas pada ruang peritoneal langsung di sekitar organ intraabdominal yang sakit, seperti abses *pericholecystic*, *periappendiceal*, atau *peridivertikular*, atau pada kavum peritoneal tertentu, seperti *interloop*, *subdiaphragmatic*, subhepatik, kantung kecil, atau abses pelvis. Ulserasi organ intestinal pada pasien ini dapat berkembang menjadi perforasi dan peritonitis sekunder akibat berkembangnya flora normal dalam organ intestinal di dalam rongga peritoneum. (Johnson et al., 2018)

Peritonitis tersier telah dipahami sebagai kelanjutan dari peritonitis sekunder yang gagal membaik dengan manajemen sebelumnya. Keadaan klinis peritonitis dan tanda-tanda sistemik sepsis (misalnya, demam, takikardia, takipnea, hipotensi, peningkatan indeks jantung, resistensi vaskular sistemik rendah, leukopenia atau

leukositosis, dan kegagalan multiorgan) tetap ada setelah pengobatan untuk peritonitis sekunder. Flora normal dalam organ intestinal dapat memperoleh akses ke rongga peritoneum dengan kontaminasi selama intervensi operasi. (Johnson et al., 2018).

Beberapa mikroorganisme yang diisolasi tampaknya berhutang kelangsungan hidup mereka sebagian besar pada keberadaan bakteri lain dalam infeksi polimikroba, seperti *B. fragilis* dan *E. coli*, yang jika dihilangkan dengan terapi antimikroba tertentu akan mengakibatkan hilangnya mikroorganisme lain secara bersamaan. Flora usus bagian bawah dapat diubah pada pasien yang sakit parah dan dirawat di rumah sakit di bawah tekanan penggunaan antibiotik yang memungkinkan perkembangbiakan mikroorganisme yang resistan terhadap beberapa obat, seperti *P. aeruginosa*, spesies *Enterobacter*, *enterococci* yang resistan terhadap beberapa obat, dan Spesies *Candida*. Mikroorganisme ini kemudian dapat berkontribusi pada infeksi peritoneal yang mungkin terjadi setelah perforasi kolon (Johnson et al., 2018).

3. Respon Sitokin pada peritonitis

Respon sitokin pada peritonitis telah menjadi subyek review yang sangat bagus dalam dekade terakhir ini. Tidak diragukan lagi, banyak manifestasi peritonitis sistemik dan abdomen yang dimediasi oleh sitokin, seperti TNF, IL-1, IL-6, IFN-g, dan lainnya. Sitokin muncul dalam sirkulasi sistemik pasien dengan peritonitis dan lebih banyak lagi pada eksudat peritoneum. Sitokin ini diproduksi oleh

makrofag dan sel inang lainnya sebagai respons terhadap bakteri atau produk bakteri, seperti endotoksin, atau oleh jaringan yang mengalami trauma selama prosedur operasi. Sumber potensial lainnya adalah translokasi langsung sitokin melalui barrier usus (Johnson et al., 2018).

Urutan kejadian yang mengarah ke sepsis dimulai ketika membran luar bakteri gram negatif (terutama LPS) berinteraksi dengan sistem retikuloendotelial (terutama makrofag). Reseptor dengan karakteristik terbaik untuk LPS adalah komponen membran plasma yang dikenal sebagai CD14. CD14 terutama diekspresikan oleh makrofag, dan interaksi LPS dan CD14 menginduksi aktivasi urutan gen TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta pelepasan sitokin lainnya. Ada protein tertentu yang juga menginduksi produksi sitokin dalam makrofag dengan cara yang berbeda dari aktivasi LPS-CD14: lipopeptida dari *Borrelia*, organisme gram positif, atau eksotoksin bakteri. Makrofag memulai respon primer sitokin terhadap keberadaan bakteri pada permukaan peritoneum (Emparan, C dan Senninger, N., 2000). Respon sitokin telah dipelajari dalam pemeriksaan peritoneal pada model hewan percobaan peritonitis, pada pasien dengan peritonitis bakterial spontan, pada pasien yang menjalani rawat jalan dialisis peritoneal (CAPD), dan pada pasien dengan peritonitis bakterial sekunder berat yang menjalani relaparotomi terencana. (Johnson et al., 2018)

Antibodi terhadap TNF telah ditemukan gagal melindungi terhadap kematian dan gagal menurunkan kadar serum IL-1 dan IL-6 dalam model eksperimental peritonitis. Sebaliknya, antibodi terhadap endotoksin ditemukan dapat mencegah kematian dalam model ini, serta mengurangi jumlah bakteri dalam eksudat peritoneal. Antibodi terhadap IFN-g juga memberikan efek perlindungan baik dalam model peritonitis eksperimental ini dan setelah injeksi endotoksin intravena. Dengan perforasi gastrointestinal sebagai kejadian yang memprediksikan, jumlah dan jenis mikroorganisme yang diisolasi dari rongga peritoneum tergantung pada tingkat perforasi. Lambung dalam keadaan puasa mengandung mikroflora yang jarang dari beberapa spesies yang relatif lebih tahan asam, misalnya spesies *lactobacilli* atau *Candida*. (Johnson et al., 2018)

Setelah stimulasi, makrofag menghasilkan serangkaian sitokin seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dan kemokin serta eikosanoid pro-inflamasi yang berasal dari asam arakidonat, asam lemak omega-6 yang merangsang terjadinya edema dan vasodilatasi sehingga memungkinkan untuk terjadinya migrasi netrofil sebagai sel yang pertama yang memasuki jaringan yang mengalami inflamasi. Migrasi sel terarah difasilitasi oleh pembentukan gradien kemokin yang memandu neutrofil yang bermigrasi langsung ke lokasi cedera. (Gordon & Martinez-Pomares, 2017).

Resolusi peradangan sekarang dipandang sebagai proses aktif dan de-regulasi dapat menghambat pemulihan fungsi jaringan dengan

kurangnya resolusi yang menyebabkan peradangan kronis dan pembentukan parut dan fibrosis. Sifat alamiah dari proses resolusi diilustrasikan dengan adanya interaksi metabolik transeluler antara leukosit, sel epitel dan trombosit untuk sintesis lipoksin, yaitu suatu *lipid pro-resolving* yang pertama kali dijelaskan. Karena sifat dari ketiganya yang berpotensi untuk merusak jaringan justru berlawanan dengan sifat dasarnya untuk membantu neutrofil dalam proses resolusi peradangan. Bagaimanapun, neutrofil meningkatkan resolusi jaringan dengan meningkatkan perekrutan monosit dengan menginduksi perubahan dalam sel endotel, misalnya melalui pelepasan IL-6R α yang kompleks dengan IL-6. Kompleks IL-6R α -IL-6 melibatkan gp130 pada sel endotel dan menginduksi produksi E-selektin (CD62E) dan VCAM1, sehingga mendorong perekrutan monosit. Selain itu, neutrofil apoptosis mengubah aktivasi makrofag karena serapan neutrofil apoptosis bersifat non-phlogistik, menyebabkan sintesis IL-10, TGF- β dan lipoksin oleh makrofag. Perubahan ini terkait dengan "*inflammation threshold*" yang ditetapkan lebih awal selama fase induksi dan sangat bergantung pada sifat dan tingkat keparahan. (Gordon & Martinez-Pomares, 2017)

e. Gejala klinis

Diagnosis peritonitis adalah diagnosis klinis, sebagian besar didasarkan pada riwayat dan pemeriksaan fisik. Gejala utama dalam semua kasus adalah sakit perut. Rasa sakitnya bisa tajam atau berbahaya; sering kali rasa sakitnya konstan dan intens, dan

diperparah dengan gerakan. Mayoritas pasien berbaring diam, dengan lutut ditekuk dan kepala terangkat; manuver ini mengurangi ketegangan pada dinding perut dan mengurangi rasa sakit. Anoreksia, mual, dan muntah adalah gejala yang sering terjadi. Namun demikian, tergantung pada etiologi peritonitis dan waktu evolusinya, gejalanya dapat bervariasi (Ordoñez & Puyana, 2006).

Mayoritas penderita terlihat dalam kondisi umum yang kurang baik, menunjukkan penyakit yang tajam dan parah. Suhu biasanya di atas 38 derajat celcius, tetapi pasien yang mengalami syok septik mungkin mengalami hipotermia. Takikardia dan penurunan amplitudo denyut nadi merupakan indikasi hipovolemia, dan sering terjadi pada sebagian besar pasien. Pasien datang dengan curah jantung yang tinggi dan penurunan resistensi vaskular sistemik. Mereka mungkin mengalami peningkatan tekanan nadi. Nyeri saat palpasi adalah tanda peritonitis yang paling khas, baik pada sentuhan dalam maupun superfisial. Awalnya ada pengamaman sukarela; selanjutnya dinding otot mengalami kejang yang parah dan tidak disengaja (Ordoñez & Puyana, 2006).

Bunyi usus mungkin ada atau tidak, dan mungkin menyerupai ileus awal. Peritonitis terlokalisasi menghasilkan nyeri yang terlokalisasi di organ yang menghasut. Perkusi pada perut dapat membantu menentukan lokasi iritasi peritoneal maksimum secara akurat. Pemeriksaan rektal, meskipun sangat diperlukan dalam pemeriksaan fisik, jarang mengarah ke asal peritonitis. Pada jam-jam

pertama iritasi peritoneum, nyeri mungkin hebat, tetapi sejauh waktu berlalu, nyeri menjadi lebih berbahaya dan lebih sulit untuk dinilai. Indeks kecurigaan yang tinggi mungkin menjadi perbedaan dalam membuat diagnosis dini daripada terlambat dengan konsekuensi yang mengerikan (Ordoñez & Puyana, 2006).

Pasien mungkin mengalami peningkatan jumlah sel darah putih lebih dari 11.000 sel per mL dengan pergeseran ke kiri. Leukopenia menunjukkan sepsis umum dan berhubungan dengan prognosis yang buruk. Kimiawi darah mungkin normal, tetapi dalam kasus yang serius dapat mengindikasikan dehidrasi parah, seperti peningkatan nitrogen ureal darah (BUN) dan hipernatremia. Asidosis metabolik membantu dalam penegakan diagnosis. Urinalisis sangat diperlukan untuk menyingkirkan infeksi saluran kemih, pielonefritis, dan nefrolitiasis. Film polos abdomen tidak teratur secara rutin. Namun, ketika diperoleh, itu bisa mengungkapkan ileus paralitik dengan distensi usus atau kadar cairan udara. Radiografi dada tegak berguna jika dicurigai adanya perforasi visera. Udara bebas di perut dapat terjadi pada 80% kasus perforasi ulkus duodenum, tetapi jarang terjadi bila ada perforasi kolon, usus halus, atau rektum intraperitoneal (Ordoñez & Puyana, 2006).

f. Pemeriksaan fisis

Pemeriksaan awal pasien dengan nyeri perut akut harus cepat dan terfokus. Tujuan utama pemeriksa adalah untuk menilai tingkat keparahan klinis dari kondisi pasien dan dengan cepat melakukan

triase pasien ke resusitasi dan pembedahan langsung versus pencitraan dengan intervensi terbatas atau uji coba manajemen konservatif.

Tujuan sekundernya adalah untuk mengidentifikasi pasien yang tidak memiliki tanda-tanda luar peritonitis tetapi memerlukan pembedahan segera karena gangguan usus. Setelah mengamati penampilan pasien secara keseluruhan dan tanda-tanda vital, pemeriksa harus menentukan waktu, lokasi, dan karakter nyeri pasien, bersama dengan gejala yang terkait. Penting untuk menentukan apakah pasien pernah mengalami gejala serupa di masa lalu. Pemeriksaan harus fokus pada identifikasi peritonitis umum (rigiditas, nyeri tekan, atau penjagaan di keempat kuadran abdomen) atau peritonitis lokal (tanda peritoneal terbatas pada satu atau dua kuadran abdomen).

Sebagai catatan, auskultasi abdomen tidak berperan dalam evaluasi nyeri abdomen akut. Meskipun beberapa dokter mempertanyakan keandalan pemeriksaan fisik setelah pasien menerima narkotika, tiga RCT kecil telah menunjukkan bahwa pereda nyeri dini tidak mengubah keakuratan diagnostik dari pemeriksaan fisik atau pengambilan keputusan operasi.

g. Pemeriksaan penunjang

- Tindakan laboratorium

Pengujian laboratorium memiliki peran yang mapan dalam diagnosis berbagai patologi perut akut, termasuk pankreatitis, kolesistitis, dan apendisitis akut. Namun, peran tes

laboratorium dalam penanganan awal peritonitis sekunder masih terbatas. Demikian pula, pengujian laboratorium memiliki peran terbatas dalam mengidentifikasi pasien dengan gangguan usus yang berisiko tinggi mengalami perforasi. Di sini kami akan meninjau studi yang tersedia tentang peran tes laboratorium yang tersedia secara luas dalam pengelolaan peritonitis sekunder. Karena kebanyakan penelitian telah difokuskan pada identifikasi laboratorium dari gangguan usus. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan antara lain:

a) Jumlah sel darah putih

Peningkatan jumlah sel darah putih (WBC) dalam darah perifer adalah tanda umum infeksi bakteri dan dapat disertai dengan peningkatan proporsi relatif leukosit monolobed dan bi-lobed, yang disebut “pergeseran ke kiri.”⁸⁶ Namun, leukositosis adalah respons non-spesifik terhadap stres fisiologis dan diketahui terjadi setelah olahraga intens, pada periode stres psikologis, dan selama kehamilan. Mungkin karena spesifisitas yang buruk ini, leukosit belum dievaluasi secara ketat dalam diagnosis peritonitis sekunder atau sebagai prediktor perlunya pembedahan segera pada peritonitis sekunder (Ross et al., 2018).

b) Laktat

L-laktat diproduksi sebagai produk sampingan dari glikolisis di semua sel manusia. Dalam kondisi hipoksia,

kelebihan L-laktat diproduksi dan dilepaskan ke sistem vena. Yang penting, L-laktat yang diproduksi di usus mengalir melalui sirkulasi portal ke hati, yang mampu membersihkan laktat dalam jumlah besar melalui glukoneogenesis dan siklus Cori. Laktat telah dipelajari secara ekstensif sebagai penanda hipoperfusi sistemik dan secara independen dikaitkan dengan kematian pada pasien bedah dengan sepsis. Namun, ini belum dievaluasi secara ketat sebagai penanda diagnosis pada peritonitis sekunder atau untuk triase pasien ke pembedahan. Beberapa penelitian kecil telah mengevaluasi kegunaan serum laktat pada pasien yang datang dengan abdomen akut dan kecurigaan klinis dari iskemia mesenterika. Dalam populasi kecil dan sangat terpilih ini, penulis melaporkan sensitivitas 78-100% tetapi spesifisitas hanya 36-53%. Kesimpulannya, L-laktat adalah penanda non-spesifik hipoperfusi sistemik. Kami merekomendasikan penggunaan serum L-laktat untuk memandu resusitasi awal dan sebagai penanda penyakit global, tetapi bukan sebagai penanda iskemia usus. (Ross et al., 2018)

c) Asidosis metabolik

Asidosis metabolik sering dinyatakan sebagai defisit basa - jumlah basa yang harus ditambahkan untuk mengembalikan 1 L darah utuh ke pH normal. Defisit basa

dianggap lebih baik daripada pH atau bikarbonat dalam pengukuran asidosis metabolik karena tidak tunduk pada mekanisme kompensasi yang berfungsi untuk mempertahankan pH normal. Namun, meskipun ukuran asidosis metabolik, termasuk defisit basa, merupakan prediktor yang dapat diandalkan untuk keparahan cedera dan mortalitas dalam trauma, dan telah banyak dipelajari sebagai titik akhir dalam resusitasi, kegunaannya dalam mengidentifikasi pasien dengan peritonitis sekunder atau memandu manajemen bedah masih belum jelas. Sejauh pengetahuan kami, asidosis metabolik belum dievaluasi secara ketat dalam diagnosis peritonitis sekunder atau dalam mengidentifikasi pasien yang membutuhkan pembedahan segera. Beberapa penelitian kecil telah menilai kegunaan asidosis metabolik dalam mengidentifikasi pasien dengan obstruksi tercekik atau iskemia mesenterika dan mereka menyarankan bahwa asidosis metabolik bukanlah prediktor yang dapat diandalkan untuk kedua diagnosis. (Ross et al., 2018)

d) Tes lainnya

Prokalsitonin mungkin memiliki beberapa nilai dalam membedakan infeksi bakteri dari sumber peradangan lain, tetapi data tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan prokalsitonin secara rutin dalam diagnosis

peritonitis sekunder atau dalam identifikasi pasien dengan gangguan usus. Demikian pula, protein C reaktif mungkin memiliki peran dalam memprediksi kebutuhan pembedahan pada pasien dengan nyeri perut, atau dalam mengidentifikasi pasien pasca operasi yang mengalami komplikasi septik, tetapi datanya tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan klinis rutin (Ross et al., 2018).

- Pencitraan (radiologi)

Pasien yang mengalami nyeri perut sering menerima pencitraan ekstensif, termasuk tomografi komputer, ultrasonografi, dan radiografi, serta pengujian laboratorium. Namun, studi pencitraan harus dipilih dengan bijaksana untuk menghindari penundaan manajemen definitif, memindahkan pasien yang sakit parah keluar dari ruang resusitasi, mengekspos pasien ke radiasi pengion, dan memasukkan data yang berpotensi palsu ke dalam proses pengambilan keputusan. Di sini kita membahas peran pencitraan dalam penyelidikan pasien dengan nyeri perut akut dan meninjau nilai diagnostik dari temuan radiografi tertentu. Pasien dengan peritonitis umum atau peritonitis lokal dengan ketidakstabilan hemodinamik tidak memerlukan pencitraan, karena ini tidak akan mengubah kebutuhan laparotomi. Satu pengecualian penting adalah pasien yang secara hemodinamik stabil dengan peritonitis dan kecurigaan tinggi untuk iskemia mesenterika akut. Dalam kasus

ini, angiografi tomografi pra operasi dapat memandu intervensi vaskular yang cepat, yang harus disertai dengan laparotomi (Ross et al., 2018).

h. Penatalaksanaan

- Manajemen medis

Peritonitis bakterial primer biasanya terlihat berhubungan dengan *Enterobacteriaceae* gram negatif dan *Streptococcus spp.* Di sisi lain, peritonitis bakterial sekunder biasanya disebabkan oleh infeksi polimikroba dengan *Enterobacteriaceae* gram negatif, *Enterococci* dan *Staphylococci* gram positif, atau anaerob dan kandida. Peritonitis tersier disebabkan oleh infeksi poli-mikroba serupa karena peritonitis sekunder dan organisme umum dari pasien adalah *Enterococcus*, *Candida* dan *Staphylococcus epidermidis*. Organisme ini jauh lebih mungkin terlibat dalam strain yang kebal antibiotik. Studi untuk Memantau Tren Resistensi Antimikroba (SMART) mempelajari respons basil gram negatif klinis terhadap agen antimikroba. Telah terlihat bahwa prevalensi *Enterobacteriaceae* penghasil β -laktamase spektrum luas (ESBL) dalam pengaturan klinis sangat penting dan telah diakui tumbuh di seluruh dunia. Seiring dengan peningkatan yang diharapkan dalam resistensi total terhadap beta-laktam dan fluoroquinolon, resistensi *E. coli* positif ESBL yang

menyebabkan infeksi intra-abdominal sekarang dari 60 menjadi 93%.

- **Manajemen Bedah**

Pada kasus peritonitis, laparoskopi dan laparotomi adalah modalitas manajemen utama yang disarankan untuk penanganan definitif pada pasien. Terapi antibiotik diterapkan untuk melengkapi pembedahan atau untuk memperpanjang prosedur pembedahan, meskipun, dengan sendirinya, biasanya tidak mengendalikan infeksi pada rongga intraperitoneal. Kong et.al memberikan beberapa contoh kasus, diantaranya yaitu pada perforasi penyakit divertikular kolik kiri yang berhubungan dengan abses kecil, penatalaksanaan dilanjutkan dengan antibiotic serta melakukan drainase perkutan dilakukan pada kasus pembentukan abses besar. Prosedur yang dikenal sebagai The Hartmann digunakan dalam kasus peritonitis difus dan ketika perkembangan menjadi sepsis telah terjadi, dan pada karsinoma kolon perforasi, prosedur Hartmann adalah manajemen awal dari perawatan bedah. Pada perforasi ulkus gastroduodenal, penjahitan primer, dengan atau tanpa patch omentum, dilakukan secara terbuka atau laparoskopi, merupakan pilihan manajemen. Pada perforasi usus halus, penjahitan primer adalah pilihan awal, namun, jika dikaitkan dengan perforasi besar atau dengan kondisi iskemia lokal, reseksi segmental penting. Penatalaksanaan alternatif yang

dianggap sebagai pilihan terbaik, terutama bila terjadi komplikasi, adalah pendekatan klasik (Mahyoub et al., 2019).

i. Komplikasi dan prognosis

Komplikasi yang umum dijumpai pada kasus peritonitis antara lain:

- Syok septik: Pasien umumnya memerlukan perawatan di *Intensive care unit* (ICU).
- Abses intra-abdominal / sepsis abdomen yang persisten - dengan adanya tanda-tanda sepsis yang sedang berlangsung (misalnya pireksia, peningkatan jumlah sel darah putih), pemeriksaan penunjang harus mencakup CT dengan kontras luminal (terutama jika anastomosis terjadi di situ). Laparotomi ulang diperlukan jika peritonitis umum didiagnosis. Drainase perkutan dengan antibiotik 'tebakan terbaik' adalah pengobatan pilihan jika koleksi terlokalisasi diidentifikasi. Terapi antibiotik harus disesuaikan dalam menanggapi umpan balik dari kultur yang diambil pada saat drainase. Sepsis abdomen menyebabkan kematian sekitar 30-60%. Hasilnya seringkali buruk setelah masuk ke ICU. Faktor-faktor yang terkait dengan kematian meliputi:

- Usia
- Skor APACHE II
- Syok septic
- Penyakit kronis

- Jenis kelamin perempuan
- Sepsis yang berasal dari saluran pencernaan bagian atas
- Kegagalan untuk membersihkan sumber sepsis. Adhesi dapat menyebabkan obstruksi usus atau volvulus.
(Skipworth & Fearon, 2007)

2.2 Interleukin-6

a. Struktur Biologi Interleukin-6

Sitokin adalah modulator penting dari respon imun. Dalam dekade terakhir, ada sejumlah sitokin yang dianggap sebagai target pengembangan terapi biologis dengan tujuan memblokir aktivitasnya dan memodulasi jalannya respons imun, terutama dalam konteks penyakit inflamasi. IL-6 pertama kali diidentifikasi pada pertengahan 1980-an, tetapi selama hampir dua dekade antusiasme terhadap sitokin ini sebagai molekul aktif potensial dan target untuk beragam penyakit tidak terlalu tinggi. Namun, sekarang menjadi jelas bahwa IL-6 memainkan peran aktif dalam memodulasi respon imun, dan telah muncul sebagai target sukses lain untuk sejumlah penyakit seperti penyakit inflamasi. Selain itu, semakin banyak bukti yang berkembang bahwa IL-6 juga dapat berkontribusi pada penyakit yang kurang diharapkan seperti berbagai jenis kanker, penyakit neurologis, atau sindrom metabolik (Rincon, 2012).

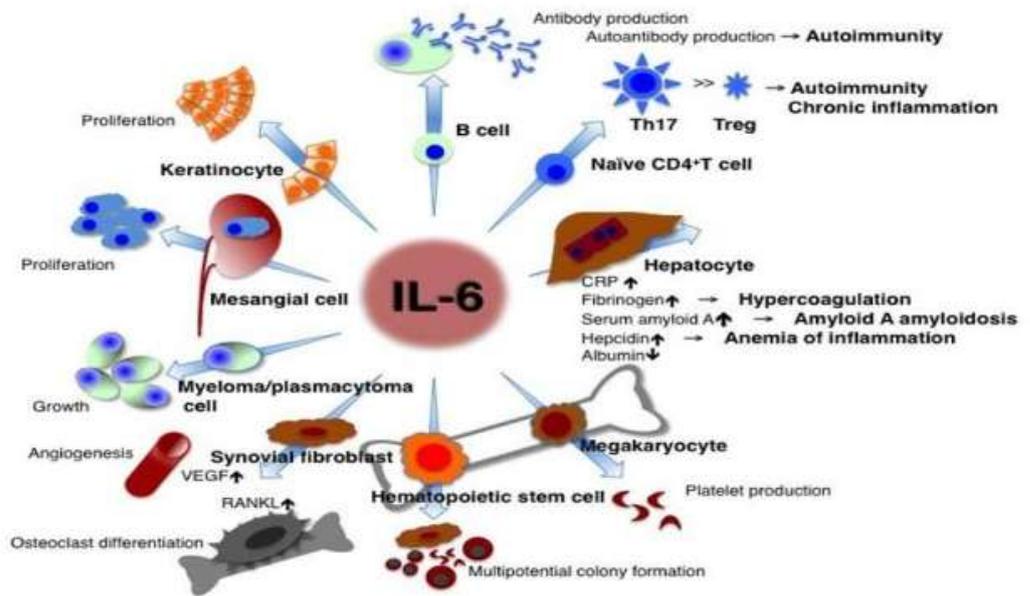
Meskipun sudah lama diketahui bahwa kadar IL-6 dalam serum meningkat pada sejumlah kanker dan bahwa IL-6 diekspresikan dalam sel tumor, belum sampai lima tahun terakhir ketika peran IL-6 dalam perkembangan atau perkembangan kanker dipertimbangkan. Memang, di

awal pertengahan 1990-an, alih-alih IL-6 dianggap sebagai target dalam pengobatan kanker, ada beberapa uji klinis yang memberikan kombinasi IL-6 pada pasien dengan kanker payudara, ovarium, prostat. Namun, asosiasi IL-6 dengan prognosis yang buruk sekarang menjadi bukti pada beberapa jenis kanker, dan konsep IL-6 menjadi target potensial dalam pengobatan kanker alih-alih terapi muncul. Review oleh Neurath dan rekan kerja menjelaskan hasil dari studi klinis dan model tikus eksperimental yang mendukung kontribusi IL-6 untuk patogenesis kanker kolorektal sporadis (CRC). Para penulis juga menjelaskan bukti terbaru yang menunjukkan respon inflamasi sebagai sumber utama IL-6 yang berkontribusi pada CRC. Meskipun belum ada uji klinis yang menguji peran IL-6 di CRC, tinjauan tersebut juga menjelaskan pendekatan terapeutik potensial untuk menargetkan jalur pensinyalan IL-6 konvensional atau jalur pensinyalan trans dari sitokin ini. (Rincon, 2012)

Interleukin-6 adalah sitokin dengan berbagai aktivitas biologis. Ini adalah mediator untuk pengganti kelas imunoglobulin dan untuk mengatur respons fase akut. Ini juga merupakan indikator peradangan di dalam tubuh. Untuk terjadinya bakteremia IL-6 juga dapat digunakan sebagai penanda investigasi. IL-6 merupakan biokimia endogen yang aktif selama pematangan sel B dan proses inflamasi. Ini dapat bertindak sebagai pirogen dan dapat menyebabkan demam selama infeksi, non-infeksi dan penyakit autoimun. Baik peradangan kronis atau akut itu dihasilkan dan situasinya adalah kanker, trauma, luka bakar dan infeksi. IL-6 juga diasumsikan meningkatkan kerentanan terhadap bentuk sistemik artritis reumatoid

remaja dan diabetes mellitus. IL-6 diproduksi oleh makrofag dan monosit sebagai reaksi terhadap sitokin inflamasi lain yang mengandung *tumor necrosis factor* (TNF) -beta dan interleukin-11. (Naseem et al., 2016)

Dalam fase istirahat, reseptor IL-6 hadir pada sel B yang teraktivasi normal, sel dalam garis sel hati dan mieloid, dan limfosit T normal. Dalam sel-B yang dimodifikasi oleh virus Epstein-Barr IL-6 juga ada. Reaksi inflamasi dihasilkan oleh IL-6 dengan memulai faktor transkripsi yang terdapat pada beberapa jalur inflamasi. Asalnya terjadi dengan protein kinase C, cAMP / protein kinase A dan terjadi pelepasan Kalsium. IL-6 memiliki berbagai fungsi dan bentuk berdasarkan produksinya dan juga memiliki aktivitas pleiotropik (Maeda et al., 2016). IL-6 diproduksi oleh makrofag dan monosit pada tahap awal peradangan menular segera setelah stimulasi reseptor seperti Tol (TLR) dengan pola molekuler terkait patogen (PAMP) terpisah. Ketika peradangan non-infeksi terjadi seperti cedera traumatis atau luka bakar, maka pola molekuler terkait kerusakan (DAMPs) dari situs kerusakan mengaktifkan TLRs untuk menghasilkan IL-6. Dalam pertahanan inang, ekspresi IL-6 akut memainkan peran utama dengan mengaktifkan populasi sel yang berbeda. IL-6 memulai berbagai protein fase akut seperti serum amiloid A (SAA), fibrinogen, hatoglobin, protein C-reaktif, hepcidin dan antichymotrypsin saat bekerja pada hepatosit dan mengurangi sitokrom P450, transferin, fibronektin dan albumin. (Naseem et al., 2016)



Gambar 1 . Peran IL-6 pada organ. (Naseem et al., 2016)

b. Efek biologis IL-6 pada peradangan dan kekebalan tubuh

Setelah IL-6 disintesis pada lesi lokal pada tahap awal peradangan, IL-6 bergerak ke hati melalui aliran darah, diikuti dengan induksi cepat berbagai protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), serum. amiloid A (SAA), fibrinogen, haptoglobin, dan α 1-antichymotrypsin (Gbr. 1). Di sisi lain, IL-6 mengurangi produksi fibronectin, albumin, dan transferin. Ketika konsentrasi SAA yang tinggi bertahan untuk waktu yang lama, hal itu menyebabkan komplikasi serius dari beberapa penyakit peradangan kronis melalui pembentukan amiloid A amiloidosis. Hal ini menyebabkan deposisi serat amiloid, yang menyebabkan kerusakan progresif pada berbagai organ. (Tanaka et al., 2014)

IL-6 juga terlibat dalam pengaturan kadar besi dan seng serum melalui kontrol transporternya. Sedangkan untuk besi serum, IL-6 menginduksi produksi hepcidin, yang menghalangi aksi besi transporter

ferroportin 1 di usus dan, dengan demikian, mengurangi kadar besi serum. Ini berarti bahwa aksis IL-6-hepcidin bertanggung jawab atas hipoferremia dan anemia yang berhubungan dengan peradangan kronis. IL-6 juga meningkatkan ekspresi ZIP14 importir seng pada hepatosit sehingga menyebabkan hipozincemia yang terlihat pada peradangan. Ketika IL-6 mencapai sumsum tulang, ia mendorong pematangan megakariosit, sehingga mengarah pada pelepasan trombosit. Perubahan pada tingkat protein fase akut dan jumlah sel darah merah dan trombosit digunakan untuk evaluasi keparahan peradangan dalam pemeriksaan laboratorium klinis rutin. (Naseem et al., 2016)

Dalam sebuah studi meta-analisis yang dilakukan terbukti bahwa interleukin-6 memiliki sensitifitas dan spesifisitas terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Interleukin-6 memiliki akurasi yang baik terhadap kejadian sepsis terkait sirosis hepar dan juga kejadian infeksi bakteri pada neonates. IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang terlibat dalam inisiasi respons fase akut pada manusia selama infeksi bakteri. Tingkat serum IL-6 sangat rendah pada populasi tanpa infeksi tetapi meningkat dengan cepat dan tajam selama tahap awal infeksi bakteri. Metode pengujian IL-6 akurat, cepat, dan sederhana. Perubahan dramatis IL-6 selama infeksi bakteri dan metode pengujian stabil IL-6 memfasilitasi pengambilan keputusan dalam praktik klinis. (Wu, Y et al, 2016)

Produksi IL-6 meningkat 20 kali lipat lebih tinggi pada tikus peritonitis dibandingkan dengan yang tidak. IL-6 telah lama digunakan sebagai marker keparahan sepsis pada hewan coba dan manusia yang

mengalami sepsis. Kadar serum IL-6 yang tinggi berhubungan dengan tingkat keparahan dan sebagai prediktor kematian pada keadaan sepsis. Meskipun IL-6 dibutuhkan sebagai pertahanan pada sel inang dalam melawan infeksi *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *E.coli* dan *Klebsiella pneumoniae* pemberian antibodi yang menghambat produksi IL-6 terbukti meningkatkan angka *survival* pada tikus yang di induksi peritonitis dengan metode *caecal ligation and puncture*. (Hammer, M et al, 2010). Peningkatan kadar peritoneal IL-6 juga digunakan sebagai prediktor terhadap kejadian *colorectal anastomotic leakage* dimana kadarnya meningkat secara signifikan terhadap kelompok yang mengalami kejadian *leakage*.

2.3 Black seed

a. Aspek biologi tanaman *black seed*

Penggunaan tanaman obat dalam beberapa penyakit sudah ada sejak tahun-tahun awal evolusi manusia. *Nigella sativa L. (Ranunculaceae)* adalah tanaman herba asli yang berasal dari Asia Barat Daya termasuk Iran, India, dan Pakistan. Tanaman tumbuh hingga ketinggian maksimum sekitar 40–70 cm dan memiliki dedaunan yang terbagi halus dan bunga biru dan putih pucat. Dari kapsul buahnya banyak dihasilkan biji hitam jenis jintan kecil (panjang: 2,5-3,5 mm dan lebar: 1,5-2 mm) dan dilaporkan sebagai sumber utama bahan aktif tanaman ini (A. Ahmad et al., 2013).

Black seed atau dalam bahasa Indonesia jintan hitam biasa juga disebut '*Panacea*' dalam bahasa Latin kuno yang berarti 'menyembuhkan semua penyakit'. Dalam bahasa lain tanaman ini dikenal secara lokal dengan

beberapa nama: bunga adas, *love-in-a-mist*, ketumbar Romawi (Inggris); *Habbah Al-Sauda*, (benih berkah), *Habatut Barakah Shooneez*, *Habba Sauda*, '*Habbah Sawda*', *Habb al-barka* '*Habbat el Baraka*' (Arab); *Cominho-preto* (Portugis); *Chernushka* (Rusia); *örek otu* (Turki); *Cyah-daneh*, *siah dana* (Persia); dan *Krishana-jiraka*, *upakunchika* (Sansekerta). (Vaz et al., 2018).

Habbatussauda dan kandungannya digunakan untuk mengobati berbagai penyakit sejak ribuan tahun yang lalu dan juga mengambil tempat penting dalam Pengobatan Tradisional Cina dan Arab. *Habbatussauda* juga dianggap sebagai obat vital dalam sistem pengobatan tradisional India, pencegahan, dan penggunaan *habbatussauda* dalam jangka panjang karena kemampuannya untuk menyembuhkan gangguan saraf, anoreksia, dan masalah ginekologi. Di banyak negara Arab, Asia dan Afrika, minyak *Habbatussauda* digunakan sebagai obat alami untuk beberapa penyakit termasuk berbagai alergi. Biji dan minyak yang diekstraksi dari tanaman ini digunakan untuk tujuan pengobatan (Belgaumi et al., 2020).

b. Kandungan biokimiawi

Black seed diketahui sangat kaya dan beragam dalam komposisi kimia. Mereka mengandung asam amino, protein, karbohidrat, minyak tetap dan mudah menguap. *Nigellone* kemudian ditemukan memiliki sifat antihistamin dalam konsentrasi yang relatif rendah. Senyawa terakhir terbukti terbentuk melalui fotodimerisasi TQ sebagai akibat dari paparan sinar matahari selama pemisahan dan ekstraksi kuinon dari biji. Dalam beberapa tahun terakhir, benih *N. sativa* telah menjadi sasaran berbagai

penyelidikan fitokimia. Tanaman ini telah terbukti mengandung lebih dari 30% minyak tetap dengan 85% dari total asam lemak tak jenuh. Bijinya juga mengandung alkaloid yang aksi farmakologinya tidak diketahui, seperti *nigellidine*, *nigellimine* dan *nigellicine*, *saponin* dan serat kasar serta mineral seperti kalsium, besi, natrium dan kalium. (Gali-Muhtasib et al., 2006)

c. Peran dalam imunomodulasi

Immunomodulator dapat dibagi menjadi immunostimulator, immunosupresi dan imunorestorasi. Immunostimulator meningkatkan respon imun yang diperantarai sel dengan mengaktifkan limfosit T sitotoksik antigen-spesifik dan fagosit dan melepaskan beberapa sitokin ke antigen untuk mencapai respon terapeutik. Immunosupresi adalah proses penekanan respons imun. Biasanya digunakan pasca transplantasi untuk mencegah reaksi rejeksi dan penyakit auto imun atau inflamasi yang menimbulkan kerusakan sistemik (Belgaumi et al., 2020; Mahmoud et al., 2021).

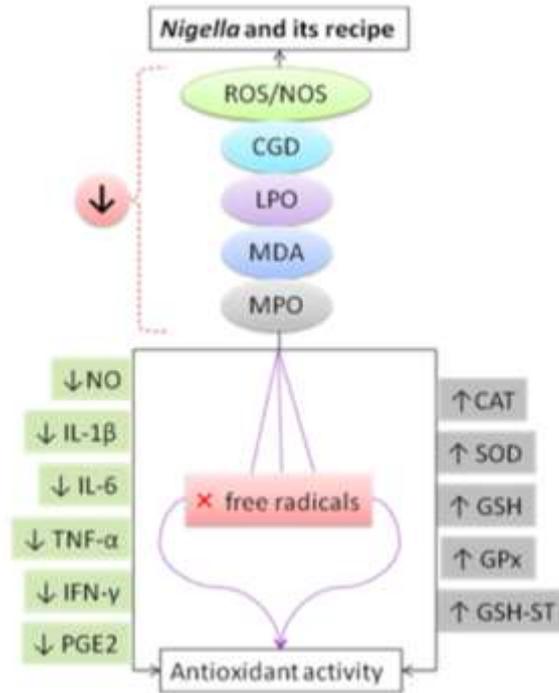
Berbagai zat yang ada pada derivat tumbuhan dan hewan, hormon, bahan kimia sintetik dan vitamin, dapat memberikan efek immunostimulator. Jamu, ekstrak tumbuhan dan produk hewani banyak digunakan karena tidak mahal, dapat diperoleh dengan mudah dan memiliki efek melawan spektrum patogen yang luas. Pemberian ekstrak tanaman via oral sebagai immunostimulator dianggap sebagai metode terbaik. Selain karena komponennya yang sudah diketahui, *Nigella sativa* memiliki efek immunostimulator pada berbagai penyakit inflamasi dan imunologi, seperti

ensefalomielitis alergi, kolitis, dan arthritis (Hikmah et al., 2022; Mahmoud et al., 2021).

Black seed (Nigella sativa) merupakan salah satu tumbuhan yang sering digunakan dalam pengobatan tradisional. *Black seed* telah banyak digunakan sebagai obat untuk beberapa penyakit dan memiliki efek penting sebagai agen anti-inflamasi dan antioksidan dan aktivator imunologi. Beberapa peneliti telah menunjukkan bahwa *Nigella sativa* mempengaruhi sistem kekebalan tubuh; khususnya, dapat meningkatkan respon antibodi dan meningkatkan respon inflamasi dan respon imunologi. Penelitian yang dilakukan oleh Mahmoud et al yang meneliti tentang efek imunomodulator dari *black seed* pada tikus Wistar dewasa jantan. Mereka membuktikan secara eksperimental efek *black seed* sebagai imunomodulator pada tikus wistar (Mahmoud et al., 2021). Efek imunomodulator adalah salah satu efek dari *black seed* yang paling baik. Konstituen aktif dari *black seed* menambah efek imunomodulator melalui sel T dan sel NK dan juga melalui mekanisme immunosupresi dengan penekanan terhadap respon inflamasi (M. F. Ahmad et al., 2021; Hikmah et al., 2022).

Penelitian ilmiah memberikan bukti yang jelas bahwa baik minyak dan bahan aktif *black seed* seperti *thymoquinone*, memiliki efek antioksidan. Hal ini dicapai dengan meningkatkan sistem pengikatan oksidan, yang memiliki efek detoksifikasi. Minyak dan *thymoquinone* memiliki efek anti-inflamasi yang kuat pada beberapa model eksperimental peradangan, diantaranya ensefalitis. Minyak *Nigella sativa* dan bahan aktif tertentu menunjukkan kemampuan yang bermanfaat untuk mengatur sistem

kekebalan tubuh, salah satunya dengan cara memodulasi mediator sitokin (IL1b, IL-6, IL-8 dan IL-10) (Hamid, 2009).



Gambar 2. Cara kerja *Nigella sativa* sebagai anti oksidan.

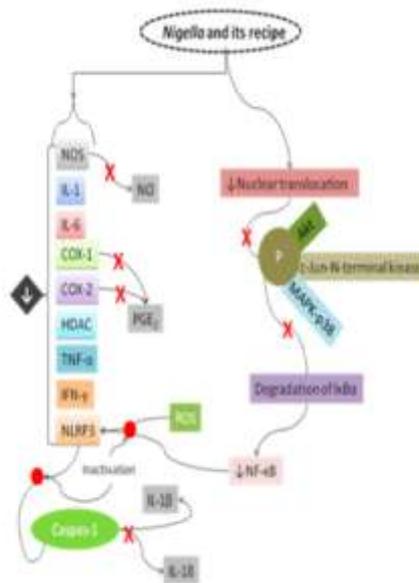
Senyawa-senyawa dalam *black seed* juga mendukung proliferasi sel T dan sel NK yang dimediasi. Selain itu, kesimpulan penelitian yang dilakukan oleh Akrom (2015) menunjukkan bahwa ekstrak heksan *black seed* dapat meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag tikus betina galur Sprague Dawley melalui suatu studi eksperimental klinis pada model hewan diabetes. (Akrom & Fatimah, 2015) *Nigella sativa* kaya akan asam lemak tak jenuh ganda. Bahan-bahan ini memainkan peran kunci dalam kesehatan dan kebugaran sehari-hari (Hussein et al., 2016).

d. Efek antimikroba

Ekstrak *N. sativa* telah menunjukkan efek yang menjanjikan terhadap bakteri, jamur, virus, parasit dan cacing. Sejak tahun 1975, senyawa murni THQ dari NSO telah ditemukan dan dilaporkan memiliki efek antimikroba yang tinggi terhadap mikroorganisme Gram positif. Dalam penelitian selanjutnya, ekstrak biji *N. sativa* ditemukan dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* dan *Streptococcus faecalis*. Aktivitas antimikroba *N. sativa* lebih lanjut didirikan terhadap beberapa spesies bakteri patogen dan ragi. Dalam studi terakhir, cakram kertas saring yang diresapi dengan ekstrak dietil eter biji *N. sativa* menyebabkan penghambatan bergantung konsentrasi terhadap *Staphylococcus aureus* Gram-positif dan Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa* dan *E. coli* dan ragi patogen *Candida albicans*. Ekstrak *black seed* menunjukkan sinergisme antibakteri dengan streptomisin dan gentamisin dan menunjukkan aksi antibakteri aditif dengan spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisisiklin, kloramfenikol, asam nalidiksat, ampisilin, linkomisin dan kombinasi sulfametoksizol-trimetoprim. Menariknya, ekstrak tersebut berhasil membasmi infeksi stafilokokus subkutan non-fatal pada tikus ketika disuntikkan di tempat infeksi. Baru-baru ini, ekstrak kasar *N. sativa* menunjukkan efek antimikroba yang menjanjikan terhadap isolat bakteri dengan berbagai resistensi terhadap antibiotik. Ekstrak yang paling efektif adalah ekstrak alkaloid kasar dan ekstrak air. Ekstrak *N. sativa* telah menunjukkan efek yang menjanjikan terhadap bakteri, jamur, virus, parasit

dan cacing. Senyawa murni THQ dari *black seed* ditemukan memiliki efek antimikroba yang tinggi terhadap mikroorganisme Gram positif.

Dalam penelitian selanjutnya, ekstrak biji *N. sativa* ditemukan dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* dan *Streptococcus faecalis*. Aktivitas antimikroba *N. sativa* lebih lanjut didirikan terhadap beberapa spesies bakteri patogen dan ragi. Dalam studi terakhir, cakram kertas saring yang diresapi dengan ekstrak *diethyl eter* biji *N. sativa* menyebabkan penghambatan bergantung konsentrasi terhadap *Staphylococcus aureus* Gram-positif dan Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa* dan *E. coli* dan ragi patogen *Candida albicans*. Ekstrak menunjukkan sinergisme antibakteri dengan streptomisin dan gentamisin dan menunjukkan aksi antibakteri aditif dengan spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisisiklin, kloramfenikol, asam nalidiksat, ampisilin, linkomisin dan kombinasi sulfametoksizol-trimetoprim. Menariknya, ekstrak tersebut berhasil membasmi infeksi stafilokokus subkutan non-fatal pada tikus ketika disuntikkan di tempat infeksi. Baru-baru ini, ekstrak kasar *N. sativa* menunjukkan efek antimikroba yang menjanjikan terhadap isolat bakteri dengan berbagai resistensi terhadap antibiotik. Ekstrak yang paling efektif adalah ekstrak alkaloid kasar dan ekstrak air (Gali-Muhtasib et al., 2006).



Gambar 3. Cara kerja *Nigella sativa* sebagai anti-inflammasi

e. Cara penggunaan dan dosis harian

Black seed oil merupakan minyak esensial yang dihasilkan dari tindakan *cold-pressed* dari *black seed*. Esensial oil ini berwarna kuning gelap tanpa flourusensi bahkan dengan pengenceran menggunakan alcohol. Dapat juga di produksi dengan melakukan penyulingan dengan distilasi uap yang menghasilkan minyak atsiri berwarna coklat kekuningan yang berbau tidak sedap. Minyak ini mengandung zat aktif seperti *thymoquinone*, *ditymoquinone*, *asal linoleate*, *asam oleat*, *asam eikosadienoat* dan senyawa kimia terkait tymol (Dajani, EZ et al, 2016).

Dosis yang lazim digunakan dalam berbagai jurnal adalah 1-2 gram dalam satu hari dapat digunakan dalam dua dosis. Satu gram perharinya penggunaan *black seed oil* terbukti dapat menekan respon inflamasi pada penderita asma, sementara itu dengan konsumsi 2 gram *black seed extract* secara klinis memberikan efek yang baik dalam penatalaksanaan diabetes mellitus tipe II (Ahmad,A et al, 2013).

Penelitian eksperimental yang menilai pengaruh ekstrak etanol *Nigella sativa* terhadap kandungan *Nitric Oxide* dan diameter Arteriol Ginjal pada model mencit dengan preeklamsia. *Nigella sativa* dosis bervariasi (500 mg/kgBB/hari, 1000 mg/kgBB/hari, 1500 mg/kgBB/hari, dan 2000 mg/kg BB/hari). Ekstrak etanol N. Sativa diberikan selama 5 hari. Terdapat perbedaan kadar NO yang signifikan antara model tikus preeklamsia dan tikus yang diberi ekstrak etanol. Rerata diameter arteriol ginjal menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan dosis N. sativa 1000, 1500, dan 2000 mg (Purnamayanti et al., 2018).

Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Anam et al., yang menilai efek anti-inflamasi ekstrak etanol 96% *black seed*. Subyek penelitian menggunakan tikus putih jantan galur wistar berjumlah 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok. Terlihat hasil pada dosis 250, 500, 1000 mg/Kgbb memiliki efek anti-inflamasi dengan menurunkan volume edema menit 90-330 secara signifikan ($p < 0,05$) (Anam et al., 2021). Sari dan Purnawati juga menemukan bahwa ekstrak N. sativa dosis 1 gr/hari dapat meningkatkan produksi nitrit oksida (NO) makrofag mencit yang terinfeksi *Salmonella thyphimurium* (Nitihapsari et al., 2020). Sehingga pada penelitian ini diberikan dosis 1 gr/kgBB/hari dari *black seed* pada tikus yang di induksi dengan peritonitis.