

# Pengaruh Pemberian *Nigella sativa* Semen Ekstrak Terhadap Kadar Prokalsitonin, TNF- $\alpha$ , dan Lama Perbaikan Klinis Penderita Pneumonia

Lusiana Susilo Utami, Reviono, Suradi, Harsini, Jatu Aphridasari

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta- RSUD dr. Moewardi Surakarta

## Abstrak

**Latar Belakang:** Pneumonia merupakan penyakit infeksi dengan angka kesakitan dan kematian tertinggi di dunia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak terhadap kadar prokalsitonin, TNF- $\alpha$ , dan perbaikan klinis pneumonia.

**Metode:** Penelitian ini merupakan uji klinis desain quasi experimental dengan pendekatan pre dan post test pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding. Sampel penelitian diambil secara consecutive sampling antara bulan April sampai Mei 2016 sejumlah 30 pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok perlakuan diberi tambahan terapi kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak, kelompok pembanding diberi terapi standar. Kadar prokalsitonin dan TNF- $\alpha$  diperiksa saat penderita mulai dirawat dan saat tercapai perbaikan klinis.

**Hasil:** Penurunan kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan (8,969 $\pm$ 13,591 ng/dl) dan kelompok pembanding (1,907 $\pm$ 6,293 ng/dl) secara statistik bermakna ( $P=0,014$ ; IK 95% $=0,222-1,770$ ). Penurunan kadar TNF- $\alpha$  tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding ( $P=0,395$ ). Capaian perbaikan klinis pada kelompok perlakuan 4,60 $\pm$ 8,28 hari dan kelompok pembanding 5,53 $\pm$ 1,45 hari, secara statistik ada perbedaan antara kedua kelompok ( $P=0,040$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak bermanfaat menurunkan kadar prokalsitonin dan mempercepat capaian klinis stabil penderita pneumonia. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 316-24*)

**Kata kunci:** pneumonia, *Nigella sativa*, prokalsitonin, TNF- $\alpha$ .

## Effect Of *Nigella sativa* Cement Extract on Procalcitonin, TNF- $\alpha$ Level and Time to Clinical Stable in Pneumonia Patients

### Abstract

**Background:** Pneumonia is an infectious disease with highest morbidity and mortality in the world. The research objectives is to determine the effect of *Nigella sativa* cement extract in procalcitonin, TNF- $\alpha$  levels, and clinical improvement in pneumonia patients.

**Methods:** This study is a clinical trial quasi experimental design with pre and post test approach in the treatment group and the comparison group. Samples were taken by consecutive sampling between April and May 2016 a total of 30 patients were divided into 2 groups: the treatment group and the comparison group. The treatment group was given additional therapy capsules *Nigella sativa* cement extract, the comparison group was given the standard therapy. Procalcitonin levels and TNF- $\alpha$  is checked when the patient was admitted and when clinical improvement is achieved.

**Results:** Decreased levels of procalcitonin in the treatment group (8.969 $\pm$ 13.591 ng/dl) and a comparison group (1.907 $\pm$ 6.293 ng/dl) was statistically significant ( $p= 0.014$ ; 95 % CI= 0.222-1.770). Decreased levels of TNF- $\alpha$  was not significantly different between treatment groups (58.759(1.840-166.50) pg/dl) and a comparison group (57.485 (35.410-81.650) pg/dl), with  $p= 0.395$ . The achievement of clinical improvement in the treatment group 4.60 $\pm$ 8.28 days and the comparison group 5.53  $\pm$ 1.45 today, statistically no difference between the two groups.

**Conclusion:** Capsule *Nigella sativa* cement extract provides benefit for declining levels of procalcitonin and accelerate achievement of clinically stable in pneumonia patients. (*J Respir Indo. 2017; 37(4): 316-24*)

**Keywords:** Pneumonia, *Nigella sativa*, procalcitonin, TNF- $\alpha$ .

---

**Korespondensi:** Lusiana Susilo Utami

**Email:** fiandvie@gmail.com

## PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan penyakit pernapasan akut pada parenkim paru. Pneumonia terjadi lima kali lipat lebih sering di negara berkembang daripada negara maju dengan angka kejadian berkisar empat sampai lima juta kasus per tahun dan 25% dari keseluruhan pneumonia memerlukan rawat inap.<sup>1</sup> Pneumonia termasuk sepuluh besar penyakit yang dirawat inap di Indonesia. *Crude fatality rate* pneumonia sebesar 7,6% paling tinggi diantara penyakit lainnya. Pneumonia menempati urutan ketiga penyebab kematian penduduk diseluruh dunia (5,9%) dan urutan keempat di Asia tenggara.<sup>2</sup>

Pneumonia terjadi akibat masuknya mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit) ke parenkim paru. Invasi mikroorganisme akan membangkitkan respons inflamasi yang ditandai dengan produksi berbagai macam mediator inflamasi. *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) adalah mediator proinflamasi yang penting pada infeksi bakteri. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada infeksi berat menyebabkan komplikasi sistemik antara lain kerusakan jaringan, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), syok, dan kematian.<sup>3</sup> Penelitian Bacci *et al* tahun 2015 menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  pasien pneumonia berhubungan dengan prognosis buruk, peningkatan angka kematian dini, kebutuhan ventilasi mekanik, serta kejadian komplikasi.<sup>4</sup> Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  akan menginduksi sel parenkim paru untuk mensekresi prokalsitonin.<sup>5</sup>

Prokalsitonin pada kondisi infeksi disekresi oleh sel parenkim paru. Mekanisme ini terjadi akibat rangsangan langsung oleh toksin yang diproduksi oleh bakteri dan secara tidak langsung akibat peningkatan TNF- $\alpha$ . Pengukuran kadar prokalsitonin pada pneumonia dipakai sebagai biomarker untuk menegakkan diagnosis infeksi, menentukan etiologi, derajat berat, prognosis, serta bermanfaat dalam penatalaksanaan antibiotik.<sup>5,6</sup>

*The expert of national academy of science of the USA* tahun 2006 merekomendasikan pendekatan baru penatalaksanaan penyakit infeksi dengan modulasi sistem imun. Pemberian imunomodulator baik berasal dari bahan sintesis atau alamiah

bertujuan memodifikasi respon imun sehingga menurunkan inflamasi yang berlebihan apabila digunakan bersama dengan anti bakteri dan antivirus konvensional.<sup>7</sup> *Nigella sativa* adalah imunomodulator tertua di dunia. Komponen aktif utama dalam *Nigella sativa* adalah *thymoquinone*. Penelitian menunjukkan *thymoquinone* mempunyai efek antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba. Penelitian Halawany tahun 2009 menunjukkan efek sinergis *Nigella sativa* dengan beberapa antibiotik.<sup>8</sup> Al kharfi *et al.*, tahun 2015 menyatakan bahwa *thymoquinone* menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, dan IL-10 serta aktifitas NF $\kappa$ B pada sepsis sehingga menurunkan kejadian kegagalan multi organ.<sup>9</sup> Tanaman ini telah terdaftar pada *United States Food Drugs Administration* (US-FDA) dalam kategori *generally recognized as safe* (GRAS).<sup>10</sup>

Uji klinik *Nigella sativa* telah banyak dilakukan baik di luar negeri dan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan manfaat *Nigella sativa* semen ekstrak sebagai antiinfeksi, antiinflamasi, serta capaian perbaikan klinis penderita pneumonia.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain *quasi experimental* dengan pendekatan *pre* dan *post test* pada kelompok perlakuan dan pembandingan. Penelitian dilakukan di RSUD dr. Moewardi Surakarta pada bulan April sampai Mei 2016. Populasi target penelitian adalah pasien pneumonia. Populasi terjangkau adalah pasien pneumonia yang menjalani perawatan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan April sampai Mei 2016 secara *incidental* sampling.

Kriteria inklusi adalah usia  $\geq 18$  tahun dengan diagnosis pneumonia komunitas atau *health care associated pneumonia* (HCAP), dirawat inap di RS dr Moewardi dan bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah Pneumonia nosokomial, tuberkulosis paru aktif, titer antibody HIV positif dan hamil. Kriteria diskontinu adalah muncul efek samping terhadap kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak selama penelitian berlangsung, antibiotik empirik yang diterima pasien dinyatakan

resisten menurut hasil kultur sputum, penderita meninggal selama *follow up*, mengundurkan diri.

Variabel bebas adalah pemberian kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak 3x550 mg. Kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak yang dipakai pada penelitian ini adalah Zolit<sup>®</sup> produksi dari PT Borobudur Herbal Industri. Variabel tergantung adalah kadar prokalsitonin, kadar TNF- $\alpha$ , dan lama perbaikan klinis. Kadar prokalsitonin dan TNF- $\alpha$  di periksa di RS dr. Moewardi Surakarta. Reagen prokalsitonin menggunakan VIDAS B.R.A.H.M.S PCT metode *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) satuan ng/dl. Kadar TNF- $\alpha$  diperiksa dengan metode ELISA reagen yang digunakan ABCAM TNF- $\alpha$  HUMAN ELISA satuan pg/ml.

Subjek yang datang ke RS dr Moewardi dan terdiagnosis pneumonia diberikan informasi serta menandatangani *informed consent*. Subjek dicatat identitas, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah rutin, kimia darah, elektrolit darah, analisis gas darah, dan rontgen toraks. Kemudian dihitung skor PSI berdasarkan PORT. Subjek diperiksa kadar prokalsitonin dan TNF- $\alpha$ . Media yang diteliti adalah darah vena kurang lebih 5 ml. Pengambilan darah dilakukan saat pasien masuk UGD dan setelah tercapai kondisi klinis stabil menurut ATS 2007. Persetujuan penelitian diajukan ke Panitia Kelaikan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta sebelum dilakukan penelitian.

Analisis data dilakukan dengan memakai SPSS 19 for Windows. Penelitian ini menggunakan sampel berpasangan dengan uji *paired t-test*. Bila tidak memenuhi syarat parametrik dilakukan dengan uji *Wilcoxon*. Sampel tidak berpasangan menggunakan uji *independent test* jika distribusi normal dan uji *Mann-Whitney* jika distribusi tidak normal dengan batas kemaknaan  $P \leq 0,05$  adalah bermakna.

## HASIL

Penderita pneumonia yang datang selama kurun waktu tersebut sebanyak 34 orang. Penderita yang menyetujui ikut penelitian sebanyak 30 orang.

Sampel sebanyak 30 pasien terbagi menjadi 15 orang di kelompok perlakuan dan 15 orang di kelompok pembanding. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi antibiotik, terapi suportif dan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak 3x 550 mg dan 15 pasien kelompok pembanding mendapatkan terapi antibiotik dan terapi suportif. Kadar prokalsitonin dan TNF- $\alpha$  serum diukur sebelum dan sesudah perlakuan. Penderita di *follow up* setiap hari sampai tercapai klinis stabil menurut ATS 2007.

Jumlah sampel pada penelitian ini terdiri dari 15 (50%) orang laki laki dan 15 (50%) orang perempuan. Dua belas orang (40%) tidak bekerja, ibu rumah tangga 5 orang (16,67%), petani 3 orang (10%), penjahit dan pedagang masing masing 2 orang (6,67%), sisanya bekerja sebagai satpam, guru, wiraswasta, buruh pabrik, karyawan bengkel, wiraswasta dan pelajar. Tingkat pendidikan subjek penelitian adalah SD 12 orang (40%), SMP dan tidak sekolah masing masing 6 orang (20%), SMA 4 orang (13%), diploma 1 orang (3,33%) dan sarjana 1 orang (3,33%). Berdasarkan statistik tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam hal jenis kelamin ( $P=0,273$ ), pekerjaan ( $P=0,221$ ) dan pendidikan ( $P=0,273$ ). Umur termuda subjek penelitian 19 tahun sedangkan umur tertua 83 tahun. Distribusi umur pada kelompok perlakuan  $62,27 \pm 17,462$  tahun, kelompok pembanding  $51,60 \pm 18,368$  tahun, secara statistik tidak ada perbedaan antara kedua kelompok ( $P=0,69$ ) (Tabel 1).

Distribusi status gizi pada kelompok perlakuan dan kelompok pembanding terdapat 4 orang (13,33%) *underweight* dan 11 orang (36,67%) *normoweight*, secara statistik tidak ada perbedaan ( $P=0,659$ ). Diagnosis pneumonia komunitas pada kelompok perlakuan sebanyak 10 orang (33,33%) sedangkan pada kelompok pembanding sebanyak 8 orang (24,24%). *Health care associated pneumonia* pada kelompok perlakuan sebanyak 5 orang (16,67%) sedangkan pada kelompok pembanding sebanyak 7 orang (23,33%). Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik ( $P=0,456$ ). Distribusi derajat berat pneumonia (skor PSI) antara kedua kelompok berbeda bermakna ( $P=0,028$ ). Penyakit penyerta pada subjek penelitian ini antara lain kanker paru, penyakit paru

obstruktif kronik, bronkiektasis terinfeksi, bekas tuberkulosis, penyakit jantung kongestif, penyakit ginjal kronik, gangguan liver, diabetes mellitus, stroke, dan tanpa komorbid. Empat pasien memiliki komorbid antara lain fraktur, gangguan penglihatan dan gangguan psikiatri yang dimasukkan dalam kelompok lain lain. Data komorbid pada kedua kelompok homogen ( $P=0,055$ ) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok perlakuan	Kelompok pembandingan	P
Umur			
Mean	62,27 $\pm$ 17,462	51,60 $\pm$ 18,368	0,69
Median	62 (18-83)	56 (22-80)	
Jenis Kelamin			
Laki laki	6 (20%)	9 (30%)	0,273
Perempuan	9 (20%)	6 (20%)	
Pekerjaan			
Tidak bekerja	8 (61,54%)	4 (13,33%)	0,221
Ibu rumah tangga	2 (6,67%)	3 (10%)	
Penjahit	2 (6,67%)	0 (0%)	
Karyawan	0 (0%)	2 (6,67%)	
Satpam	0 (0%)	1 (3,33%)	
Guru	0 (0%)	1 (3,33%)	
Pedagang	0 (0%)	2 (6,67%)	
Petani	1 (3,33%)	2 (6,67%)	
Pelajar	1 (3,33%)	0 (0%)	
Wiraswasta	1 (3,33%)	0 (0%)	
Pendidikan			
Tidak sekolah	5 (16,67%)	1 (3,33%)	0,247
SD	5 (16,67%)	7 (23,33%)	
SMP	2 (6,67%)	4 (13,33%)	
SMA	1 (3,33%)	3 (10%)	
Diploma	1 (3,33%)	0 (0%)	
Sarjana	1 (3,33%)	0 (0%)	
Status gizi			
<i>Underweight</i>	4 (13,33%)	4 (13,33%)	0,659
<i>Normoweight</i>	11 (36,67%)	11 (36,67%)	
Diagnosis			
CAP	10 (33,33%)	8 (24,24%)	0,456
HCAP	5 (16,67%)	7 (23,33%)	
Derajat berat pneumonia (skor PSI)			
Kelas risiko 2	1 (3,33%)	2 (6,67%)	0,094
Kelas risiko 3	0 (0%)	4 (13,33%)	
Kelas risiko 4	8 (61,54%)	7 (23,33%)	
Kelas risiko 5	6 (20%)	2 (6,67%)	
Penyakit penyerta			
Ca paru	3 (10%)	0 (0%)	0,055
PPOK	2 (6,67%)	2 (6,67%)	
BE terinfeksi	2 (6,67%)	0 (0%)	
Bekas TB	1 (3,33%)	1 (3,33%)	
CHF	1 (3,33%)	5 (16,67%)	
CKD	0 (0%)	1 (3,33%)	
Gangguan liver	1 (3,33%)	0 (0%)	
DM	1 (3,33%)	0 (0%)	
Stroke	1 (3,33%)	2 (6,67%)	
Lain lain	0 (0%)	4 (13,33%)	
Tanpa komorbid	3 (10%)	0 (0%)	

Ket:  $P<0,05$ =adanya perbedaan bermakna secara statistik  
 $P\geq 0,05$ =tidak adanya perbedaan bermakna secara statistik

Kadar prokalsitonin *pre* dilakukan *post* pada kelompok perlakuan adalah 10,426 $\pm$ 15,595 ng/dl dan kelompok pembandingan adalah 1,454 $\pm$ 2,172 ng/dl. Beda rerata pada kelompok perlakuan sebelum dan

sesudah perlakuan adalah 8,972 $\pm$ 13,590 ng/dl. Hasil uji *t-test* menunjukkan terdapat perbedaan kadar prokalsitonin *pre* dan *post* kelompok perlakuan ( $P=0,023$ ; IK 95%=1,446-14,497). Kadar prokalsitonin *pre* kelompok pembandingan 2,067 $\pm$ 6,455 ng/dl dan *post* 0,159 $\pm$ 0,220 ng/dl. Perbedaan rerata 1,907 $\pm$ 6,293 ng/dl secara statistik tidak terdapat perbedaan kadar prokalsitonin *pre* dan *post* pada kelompok pembandingan ( $P=0,260$ ; IK 95%=-1,578)-5,372) (Tabel 2).

Rerata penurunan kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan adalah 8,969 $\pm$ 13,591 ng/dl, sedangkan pada kelompok pembandingan adalah 1,907 $\pm$ 6,293 ng/dl, hasil uji menunjukkan ada perbedaan penurunan prokalsitonin antara kelompok perlakuan dan kelompok pembandingan ( $P=0,014$ ; IK 95%=0,222-1,770). Kadar prokalsitonin *post* pada kelompok perlakuan adalah 1,455 $\pm$ 2,171 ng/dl dan pada kelompok pembandingan adalah 0,159 $\pm$ 0,220 ng/dl. Uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ( $P=0,037$ ; IK 95%=0,089-2,502) (Tabel 2).

Kadar TNF- $\alpha$  ditampilkan dalam nilai median (minimum-maksimum). Kadar TNF- $\alpha$  *pre* kelompok perlakuan adalah 62,285 (54,470-170,591) pg/dl dan kadar TNF- $\alpha$  *post* adalah 5,131 (0,935-5,131) pg/dl, terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- $\alpha$  *pre* dan *post* pada kelompok perlakuan. Kadar TNF- $\alpha$  *pre* pembandingan adalah 62,285 (55,673-120,740) pg/dl, *post* 5,364 (0,00-81,250) pg/dl. Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar TNF- $\alpha$  *pre* dan *post* pada pembandingan ( $P=0,001$ ) (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar TNF- $\alpha$  Pada Kelompok Perlakuan (N=15) dan Kelompok Pembandingan (N=15) Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Median (Min-maks)	P
<b>Perlakuan</b>		
<i>Pre</i>	62,285 (54,470-170,591)	0,01
<i>Post</i>	5,131 (0,935-58,036)	
<b>Pembandingan</b>		
<i>Pre</i>	62,285 (55,673-120,740)	0,001
<i>Post</i>	5,364 (0,00-81,25)	
<b>Penurunan kadar</b>		
Perlakuan	58,759 (1,840-166,50)	0,395
Pembandingan	57,485 (35,410-81,650)	

Ket: *pre*=sebelum perlakuan *post*= setelah perlakuan  
 $P>0,05$ =tidak bermakna  $P\leq 0,05$ =bermakna  
 $P<0,01$ =sangat bermakna



Tabel 2. Kadar Prokalsitonin Pada Kelompok Perlakuan dan Pembanding Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Rerata $\pm$ SD	Beda Rerata	IK 95%	P
<b>Perlakuan</b>				
Pre	10.426 $\pm$ 15.594			
Post	1.454 $\pm$ 2.171	8.972 $\pm$ 13.590	1.446-14.497	0.023
<b>Pembanding</b>				
Pre	2.067 $\pm$ 6.455	1.907 $\pm$ 6.293	-1.578-5.372	0.260
post	0.159 $\pm$ 0.220			
<b>Penurunan kadar</b>				
Perlakuan	1.455 $\pm$ 2.171	1.296 $\pm$ 0.563	0.089-2.502	0.014
Pembanding	0.159 $\pm$ 0.220			

Ket: P>0,05=tidak bermakna

P $\leq$ 0,05=bermakna

P<0,01=sangat bermakna

Penurunan median kadar TNF- $\alpha$  antara kelompok perlakuan 58,759 (1,840-166,50) pg/dl dan pembanding 57,485 (35,410-81,650) pg/dl tidak berbeda bermakna (P=0,395). Media kadar TNF- $\alpha$  post pada kelompok perlakuan adalah 5,131 (0,935-58,036) pg/dl dan pembanding adalah 4,732 (0,0001-81,250) pg/dl sehingga tidak ada perbedaan kadar TNF- $\alpha$  post antara kedua kelompok (P=0,494).

Lama perbaikan klinis pada kelompok perlakuan adalah 4,60 $\pm$ 8,28 hari dan pada kelompok pembanding adalah 5,53 $\pm$ 1,45 hari (Tabel 4). Hasil uji menunjukkan terdapat perbedaan bermakna secara statistik capaian perbaikan klinis antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding (P=0,040; IK 95%=( -1.820)-(-0.047)).

Tabel 4. Analisis Lama Perbaikan Klinis Pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Pembanding

Kelompok	N	Rerata $\pm$ SD	IK 95%	P
Perlakuan	15	4,60 $\pm$ 8,28	-1,820 - (-0,047)	0,040
Pembanding	15	5,53 $\pm$ 1,45		

Ket: P>0,05=tidak bermakna

P $\leq$ 0,05=bermakna

P<0,01=sangat bermakna

## PEMBAHASAN

Pneumonia adalah inflamasi pada parenkim paru yang disebabkan oleh masuknya mikroorganisme (bakteri, jamur, virus, atau parasit). Komponen mikroba yang masuk ke paru akan dihadapi oleh komponen sistem imun bawaan dan adaptif. Proses inflamasi berperan menentukan hasil akhir pneumonia. Respons inflamasi yang berlebihan dan lama mengakibatkan outcome yang buruk.<sup>3</sup>

Prokalsitonin adalah biomarker yang spesifik pada kondisi infeksi bakteri. Kadar prokalsitonin pada infeksi bakteri meningkat hingga ribuan kali, sebaliknya pada infeksi virus dan infeksi lokal (misalnya abses, empiema) atau sedikit meningkat. Prokalsitonin relatif lebih stabil dalam plasma, waktu paruh prokalsitonin lebih lama dibandingkan marker

inflamasi yang lain. Pada pneumonia pengukuran kadar prokalsitonin bermanfaat untuk mendiagnosis infeksi, menentukan etiologi, derajat berat, prognosis, serta bermanfaat dalam penatalaksanaan antibiotik.<sup>5,6</sup>

Tumor necrosing factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) adalah protein yang disintesis dalam bentuk prekursor (inaktif) kemudian dirubah kedalam bentuk aktif soluble TNF- $\alpha$  dengan perantaraan TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE). Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  mengakibatkan banyak komplikasi sistemik pada infeksi bakteri antara lain kerusakan jaringan, DIC, syok dan kematian. Penurunan kondisi inflamasi ditandai dengan penurunan kadar TNF- $\alpha$ . Penelitian Bacci dkk tahun 2015 menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  pasien pneumonia berhubungan dengan prognosis buruk, angka kematian dini, kebutuhan ventilasi mekanik, serta kejadian komplikasi gagal ginjal akut lebih tinggi.<sup>4</sup>

*Nigella sativa* adalah tanaman dari famili *ranunculaceae* yang dikenal luas diseluruh dunia sebagai tanaman obat. Tanaman ini telah dikenal sebagai tanaman obat tertua di dunia. Penelitian *in vitro* maupun *in vivo* telah banyak membuktikan manfaat luas *Nigella sativa* serta mekanisme kerjanya. *United States Food Drugs Administration* (US-FDA) menyatakan tanaman ini aman untuk digunakan pada manusia.<sup>10</sup> Berbagai uji klinik *Nigella sativa* telah banyak dilakukan. *Thymoquinone* adalah komponen aktif yang terdapat dalam biji *Nigella sativa*. Penelitian menunjukkan *thymoquinone* memiliki efek antioksidan kuat, antiinflamasi, serta mempunyai potensi antibakteri. Penelitian menunjukkan efek sinergisme *Nigella sativa* dengan beberapa antibiotik.<sup>8</sup> Penelitian Al-Kharfi dkk tahun 2015 telah menunjukkan efek pemberian *thymoquinone* pada sepsis yaitu menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , Il-2, IL-6 dan IL-10 serta aktifitas NF $\kappa$ B sehingga menurunkan kejadian kegagalan multi organ.<sup>9</sup> Efek antioksidan, antiinflamasi,

dan antibakterial *Nigella sativa* telah banyak dibuktikan baik preklinis maupun klinis.<sup>11</sup>

Pembahasan selanjutnya akan menilai pengaruh pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak terhadap penurunan kadar prokalsitonin, penurunan kadar TNF- $\alpha$ , dan capaian perbaikan klinis pneumonia.

Penelitian ini melibatkan 30 subjek penelitian yang terdiri dari 15 orang laki laki (50%) dan 15 orang perempuan (50%). Data penelitian Dewantara tahun 2015 di RSUD Moewardi Surakarta mendapatkan distribusi jenis kelamin laki laki dan perempuan adalah sama (50%vs50%).<sup>12</sup> Distribusi umur subjek pada penelitian ini homogen antara kelompok perlakuan ( $62,27\pm 17,462$  tahun) dan kelompok pembanding ( $51,60\pm 18,368$  tahun). Subjek termuda berumur 18 tahun dan tertua 83 tahun. Sebanyak 18 orang (60%) pada penelitian ini terdiagnosis pneumonia komunitas sedangkan 12 orang (40%) terdiagnosis *health care associated pneumonia* (HCAP). Frekuensi kejadian pneumonia komunitas menurut Rothberg tahun 2014 di Amerika serikat pada penelitian kohort antara tahun 2007 sampai tahun 2011 adalah pneumonia komunitas 65,6% dan 34,4% HCAP. Penelitian tersebut menyatakan bahwa HCAP berkaitan dengan usia lanjut, prognosis yang lebih buruk, komorbid yang lebih banyak, serta kebutuhan perawatan ICU lebih tinggi dibandingkan pneumonia komunitas.<sup>13</sup>

Status gizi subjek pada penelitian ini tergolong *underweight* 8 orang dan *normoweight* 22 orang. Penelitian oleh Phung dan Wang tahun 2013 di Australia menyatakan ada hubungan antara status gizi dengan risiko kejadian pneumonia. Orang dengan IMT *normoweight* mempunyai risiko kejadian pneumonia lebih rendah dibandingkan orang dengan *underweight* (HR=3,5; IK 95%=1,6–7,6;  $P=0,001$ ).<sup>14</sup>

Berdasarkan berat penyakit pada saat masuk rumah sakit subjek penelitian ini termasuk golongan skor *pneumonia severity indeks* kelas risiko 2 sebanyak 3 orang, kelas risiko 3 sebanyak 4 orang, kelas risiko 4 sebanyak 15 orang dan kelas risiko 5 sebanyak 8 orang. Kelas risiko berhubungan dengan angka kematian penderita pneumonia. Semakin tinggi

kelas risiko maka angka kematian juga semakin meningkat.<sup>14</sup>

Data komorbid pada penelitian ini menunjukkan bahwa 27 orang mempunyai komorbid sedangkan 3 orang tidak mempunyai komorbid. Penyakit jantung kongestif adalah komorbid terbanyak yaitu 6 orang (20%) sedangkan komorbid lainnya adalah PPOK, kanker paru, stroke, bronkiektasis terinfeksi, tuberkulosis paru, gangguan liver, diabetes mellitus. Penelitian metaanalisis oleh Torres dkk tahun 2013 menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler merupakan komorbid terbanyak yang ditemukan pada pasien pneumonia (10-47,2%), penyakit paru kronis (9,7-69%), dan penyakit serebrovaskuler (3,2-33%). Pasien usia lebih dari 65% lebih sering memiliki komorbid dibandingkan pasien usia kurang dari 65%.<sup>15</sup>

Kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan sebelum diberikan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak adalah  $10,426\pm 15,594$  pg/dl dan sesudah perlakuan  $2,067\pm 6,455$  pg/dl. Analisa statistik menunjukkan pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak menurunkan kadar prokalsitonin secara bermakna pada pasien pneumonia ( $P=0,023$ ; IK 95%=1,446-14,497). Pada kelompok pembanding juga terjadi penurunan kadar prokalsitonin dari  $2,067\pm 6,455$  pg/dl menjadi  $0,159\pm 0,220$  pg/dl. Hasil analisa statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $P=0,260$ ; IK 95%=( $-1,578$ )-5,372).

Penurunan kadar prokalsitonin pada kelompok perlakuan adalah  $8,989\pm 13,591$  ng/dl dan kelompok kontrol  $1,907\pm 6,293$  ng/dl, terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada kedua kelompok ( $P=0,014$ ; IK 95%=0,222-1,770). Hal ini menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak penurunan kadar prokalsitonin lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak.

Prokalsitonin adalah biomarker yang spesifik pada infeksi bakteri. Kadar prokalsitonin dapat digunakan sebagai diagnosis, pedoman pemberian antibiotik, maupun untuk menilai respon terapi pasien pneumonia. Penurunan kadar prokalsitonin merupakan penanda yang baik terhadap perbaikan

klinis pneumonia dan dapat dipakai untuk pedoman penghentian antibiotik. Prokalsitonin meningkat dalam 6-12 jam setelah terjadinya infeksi. Kadar prokalsitonin akan turun saat infeksi mulai terkontrol. Penurunan kadar prokalsitonin lebih dari 30% dari kadar awal setelah 24 jam pemberian antibiotik menunjukkan bahwa terapi yang diberikan sesuai.<sup>16</sup>

Penelitian mengenai manfaat *Nigella sativa* sebagai antimikroba telah banyak dilakukan. Penelitian oleh Halawany tahun 2009 menunjukkan bahwa dua komponen aktif yang terdapat pada *Nigella sativa* yaitu *thymoquinone* dan *thymohydroquinone* mempunyai efek antibakteri terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Bakteri yang diuji pada penelitian ini antara lain *Escherichia coli*, *Salmonella thyphymurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, dan *Salmonella enteridis*. Pemberian *thymoquinone* dan *thymohydroquinone* bersamaan dengan antibiotik menunjukkan efek sinergis.<sup>8</sup> Penelitian Ali tahun 2012 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Nigella sativa* pada tikus bersamaan dengan antibiotik akan meningkatkan absorpsi sehingga bioavailabilitas antibiotik akan meningkat dan memberikan efek sinergis yang positif.<sup>17</sup>

Penelitian oleh Al-Kharfy tahun 2015 pada hewan coba model sepsis menunjukkan bahwa pemberian *thymoquinone* menurunkan respon inflamasi, serta biomarker sepsis.<sup>9</sup> Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *Nigella sativa* semen ekstrak menurunkan kadar prokalsitonin. Penurunan kadar prokalsitonin pada penderita pneumonia secara statistik lebih tinggi dibandingkan kelompok yang tidak mendapat terapi *Nigella sativa* semen ekstrak.

*Tumor necrosis factor- $\alpha$*  adalah sitokin yang disekresi oleh makrofag akibat rangsangan lipopolisakarida. Pada kondisi fisiologis TNF- $\alpha$  berfungsi pada sistem imun bawaan dan hematopoiesis serta organogenesis. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  juga terlibat dalam mekanisme proliferasi tingkat seluler, survival, dan apoptosis. Rangsangan lipopolisakarida menginduksi produksi TNF- $\alpha$  yang tinggi sebagai gambaran terjadi reaksi proinflamasi yang tinggi.<sup>18</sup>

Penelitian mengenai peran *Nigella sativa* sebagai pengendali inflamasi telah banyak dilakukan. Penelitian oleh Dirjomulyono tahun 2008 pemberian *Nigella sativa* bersamaan *Phyllanthus niruri* pada penderita tonsilofaringitis akut selama 7 hari menunjukkan perbaikan inflamasi yang ditandai dengan hilangnya tanda radang akut.<sup>19</sup> Penelitian oleh Al-Kharfy tahun 2015 pada tikus yang diinduksi sepsis dan diberikan *Thymoquinone* menunjukkan penurunan kadar TNF- $\alpha$  dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>9</sup> Asam linoleat yang terkandung dalam jinten hitam mempunyai efek antialergi, dengan kemampuannya antara lain menurunkan TNF yang merupakan sitokin proinflamasi.<sup>9</sup> Pada penelitian ini subjek yang diberikan *Nigella sativa* semen ekstrak akan terjadi penurunan kadar TNF- $\alpha$  akan tetapi penurunannya tidak bermakna secara statistik. Inflamasi dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain kondisi komorbid, pemberian kortikosteroid serta status imun penderita sehingga hal tersebut dapat menjadi perancu hasil penelitian ini.

Penelitian oleh Takada tahun 2014 menunjukkan lama perbaikan klinis penderita pneumonia rata rata 2-3 hari.<sup>20</sup> Lama perbaikan klinis pada penelitian ini antara 3-9 hari dengan rata rata 5,07 hari. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan lama perbaikan klinis penderita pneumonia antara kelompok perlakuan dan kelompok pembanding ( $P=0,040$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian kapsul *Nigella sativa* semen ekstrak dapat mempercepat perbaikan klinis penderita pneumonia.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan terapi tambahan *Nigella sativa* semen ekstrak menurunkan kadar prokalsitonin serum penderita pneumonia dan penurunannya secara statistik signifikan dibandingkan kelompok pembanding. Kadar TNF- $\alpha$  serum penderita pneumonia menurun dengan pemberian terapi tambahan *Nigella sativa* semen ekstrak akan tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik dibandingkan kelompok pembanding. Terapi tambahan *Nigella sativa* semen ekstrak mempercepat perbaikan klinis

penderita pneumonia dibandingkan kelompok yang mendapat terapi standar.

#### DAFTAR PUSAKA

1. Akter S, Shamsuzzaman SM, Jahan F. Community acquired bacterial pneumonia: aetiology, laboratory detection, and antibiotic susceptibility. *Malaysian J Pathol.* 2014;36:97-103.
2. Perhimpunan dokter paru Indonesia. Pneumonia komunitas: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2014. p.1-52.
3. Meijvis SCA, Garde EMV, Rijkers GT, Bos WJW. Treatment with anti-inflammatory drugs in community acquired pneumonia. *Journal of Internal Medicine.* 2012;272:25-35.
4. Bacci MR, Leme RCP, Zing NPC, Murad N, Adami F, Hinnig PF, et al. IL-6 and TNF- $\alpha$  serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2015;48:427-32.
5. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:346-50.
6. Albrich W, Schuetz W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present, and future. *BMC med.* 2011;9:107-16.
7. Parnham MJ. Immunomodulatory approaches to the treatment of infections. *Croatian Journal of Infection.* 2011;31:15–27.
8. Halawani E. Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research.* 2009;3:148-52.
9. Al kharfi KM, Ahmad A, Raish M, Vanhoutte PM. Thymoquinone modulates nitric oxide production and improves organ dysfunction of sepsis. *Life Sciences.* 2015;143:131–8.
10. Singh A, Ahmad I, Akhter S, Ahmad MZ, Khan ZI, Ahmad FJ. Thymoquinone: major molecular targets, prominent pharmacological actions and drug delivery concerns. *Current Bioactive Compound.* 2012;8:1-12.
11. Alenzi FQ, Altamimi MA, Tarakji B, Tamimi W, Bagader O, Al-shangiti A et al. Antioxidant properties of *Nigella sativa*. *Mol Genet Med.* 2013;7:3-8.
12. Dewantara A, Reviono, Suradi. Pengaruh pemberian zink selama 5 hari terhadap kadar endothelin-1, tumor necrosis faktor- $\alpha$  dan perbaikan klinis penderita pneumonia. [Thesis] Surakarta: Universitas Sebelas Maret. 2015.
13. Rothberg MB, Haessler S, Lagu T, Lindenauer PK, Pekow PS, priya A. Outcomes of patients with healthcare-associated pneumonia: worse disease or sicker patients? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2014;35:3-13.
14. Phung DT, Wang Z, Rutherford S, Huang C, Chu C. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Obes rev.* 2013;14:839-57.
15. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013;68:1057-65.
16. Chaudhary A, Sumant GI, Jayaprada R, Kalawat U, Ramana BV. Procalcitonin in sepsis and bacterial infections. *J Clin Sci Res.* 2013;2:216-24.
17. Ali B, Amin S, Ahmad J, Ali A, Ali M, Showkat R. Bioavailability enhancement studies of amoxicillin with *Nigella*. *Indian J Med Res.* 2012;35:555-9.
18. Mukhopadhyay S, Hoidal J, Mukherjee TK. Role of TNF- $\alpha$  in pulmonary pathophysiology. *Respiratory Research.* 2006;7:125-34.
19. Dirjomulyono M, Kristiyono I, Tjandrawinata RR, Noviarny D. Symptomatic treatment of acute tonsillo-pharyngitis patients with a combination of *Nigella sativa* and *Phyllanthus niruri* extract. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2008;46:295-306.



20. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Ninomiya K, Tanaka K, et al. Predictors and impact of time to clinical stability in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Respiratory Med.* 2014;108:806-12.