

**UJI TOKSISITAS NANOHERBAL BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.)
DALAM BENTUK *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)
PADA IKAN ZEBRA (*Danio rerio*)**

Karya Tulis Ilmiah

untuk memenuhi Sebagai Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran



oleh:

Yanti Tri Utami

16711173

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2020**

**NANOHERBAL TOXICITY TEST OF BLACK CUMIN SEED (*Nigella sativa* L.)
IN THE FORM OF Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)
IN ZEBRAFISH (*Danio rerio*)**

Scientific Writing

As A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

Yanti Tri Utami

16711173

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2020**

KARYA TULIS ILMIAH

**UJI TOKSISITAS NANOHERBAL BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.)
DALAM BENTUK *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)
PADA IKAN ZEBRA (*Danio rerio*)**

Disusun dan diajukan oleh:

Yanti Tri Utami

16711173

Telah diseminarkan tanggal : 17 Mei 2020

dan telah disetujui oleh:

Penguji



dr. Sufi Desrini, M.Sc

NIK 057110406

Pembimbing Utama,



Dr.dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes

NIK 017110409

Ketua Program Studi Kedokteran

Program Sarjana



dr. Umatul-Khairiyah, M.Med, PhD.

NIK 047110101

Disahkan

Dekan



dr. Linda Posita, M.Kes, Sp.PK

NIK 017110102

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
HALAMAN PERNYATAAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
INTISARI.....	ix
ABSTRACT.....	x
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Keaslian Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Telaah Pustaka.....	7
2.1.1 Jinten Hitam	7
2.1.2 Ikan Zebra (<i>Danio rerio</i>)	9
2.1.3 <i>Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems</i> (SNEDDS).....	10
2.1.4 Uji Toksisitas	12
2.2 Kerangka Teori	15
2.3 Kerangka Konsep	16
2.4 Hipotesis.....	16
BAB III. METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	17
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	17
3.3 Subjek Penelitian	17
3.4 Variabel Penelitian.....	18
3.4.1 Variabel Bebas.....	18
3.4.2 Variabel Terikat	18
3.4.3 Variabel Pengganggu Terkendali	18
3.5 Definisi Operasional.....	18
3.5.1 Ikan Zebra (<i>Danio rerio</i>)	18
3.5.2 Minyak Biji Jinten Hitam Formulasi SNEDDS.....	19
3.5.3 Minyak Biji Jinten Hitam Non SNEDDS	19

3.5.4	Toksisitas SNEDDS	19
3.6	Instrumen Penelitian	19
3.6.1	Alat	19
3.6.2	Bahan	20
3.7	Alur Penelitian	20
3.7.1	Pembuatan Minyak Biji Jinten Hitam	20
3.7.2	Pembuatan SNEDDS Minyak Biji Jinten Hitam	20
3.7.3	Pengujian Toksisitas	21
3.7.4	Penetapan <i>Lethal Concentration</i> (LC ₅₀)	22
3.8	Analisis Data	25
3.9	Etika Penelitian	26
BAB IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1	Hasil	27
4.1.1	Pembuatan Minyak Biji Jinten Hitam dan Sediaan SNEDDS	27
4.1.2	Uji Toksisitas	31
4.1.3	Penetapan <i>Lethal Concentration</i> (LC ₅₀)	34
4.1.4	Respon Terhadap Konsentrasi Uji	35
4.2	Pembahasan	41
BAB V.	KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1	Kesimpulan	51
5.2	Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil uji <i>Heating and Cooling cycle</i>	29
Tabel 2. Hasil uji <i>Freeze-Thawing</i>	30
Tabel 3. Hasil uji Sentrifugasi.....	30
Tabel 4. Ukuran partikel, <i>polydispersity index</i> , nilai zeta potensial, dan %EE transmittan.....	31
Tabel 5. Hasil kematian ikan SNEDDS replikasi 1.....	33
Tabel 6. Hasil kematian ikan SNEDDS replikasi 2.....	33
Tabel 7. Hasil kematian ikan SNEDDS replikasi 3.....	33
Tabel 8. Hasil kematian ikan non-SNEDDS replikasi 1.....	33
Tabel 9. Hasil kematian ikan non-SNEDDS replikasi 2.....	33
Tabel 10. Hasil kematian ikan non-SNEDDS replikasi 3.....	34
Tabel 11. Hasil kematian ikan surfaktan dan ko-surfaktan replikasi 1-3.....	34
Tabel 12. Data hasil LC ₅₀ konsentrasi uji SNEDDS	35
Tabel 13. Data hasil LC ₅₀ konsentrasi uji non- SNEDDS	35
Tabel 14. Tabel Finney	37
Tabel 15. Tabel perhitungan nilai probit SNEDDS.....	37
Tabel 16. Tabel perhitungan nilai probit non-SNEDDS.....	38
Tabel 17. Skala Chaddock untuk Estimasi Signifikan Regresi.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tumbuhan, bunga, dan biji jinten hitam (<i>Nigella sativa</i>)	8
Gambar 2. Ikan zebra (<i>Danio rerio</i>).....	10
Gambar 3. Kerangka teori.....	15
Gambar 4. Kerangka konsep	16
Gambar 5. Grafik perkiraan LC50	22
Gambar 6. Diagram alur pemilihan metode analisis data LC50	24
Gambar 7. Skema alur penelitian.....	25
Gambar 8. Sediaan SNEDDS sebelum dan setelah uji <i>Heating and Cooling cycle</i>	29
Gambar 9. Sediaan SNEDDS sebelum dan setelah uji <i>Freeze-Thawing</i>	29
Gambar 10. Sediaan SNEDDS sebelum dan setelah uji Sentrifugasi.....	30
Gambar 11. Grafik regresi linear probit LC50 SNEDDS	37
Gambar 12. Grafik regresi linear probit LC50 non-SNEDDS.....	38
Gambar 13. Grafik respon terhadap konsentrasi SNEDDS.....	39
Gambar 14. Grafik respon terhadap waktu SNEDDS.....	39
Gambar 15. Grafik respon terhadap konsentrasi non-SNEDDS	40
Gambar 16. Grafik respon terhadap waktu non-SNEDDS	40

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 17 Mei 2020



Yanti
Yanti Tri Utami

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufiq serta hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat melangsungkan seminar hasil dan menyusun Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini dengan baik ditengah keadaan pandemi COVID-19. Shalawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW yang telah mengantarkan manusia dari zaman kegelapan menuju zaman yang terang benderang oleh khazanah ilmu pengetahuan. Karya Tulis Ilmiah dengan judul “Uji Toksisitas Nanoherbal Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) Dalam Bentuk *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Sysem* (SNEDDS) pada Ikan Zebra (*Danio rerio*)” ini disusun untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa dukungan dari berbagai pihak baik secara moril maupun materil. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini, yaitu kepada:

1. Kedua orangtua tercinta, terima kasih kepada bapak (Agustinus Assan) dan ibu (Yati) yang telah memberikan dukungan moril dan materil selama saya menjalani masa-masa penyusunan KTI, terima kasih juga kepada saudara-saudaraku Anggy Apriyanto, Ega Febrianto, dan Helena Ananda Putri atas doa dan dukungan semangatnya selamaini.
2. dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp. PK., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
3. dr. Ummatul Khoiriyah, M. Med. Ed., Ph. D selaku ketua Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
4. Pembimbing saya, Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.kes, yang telah membimbing dan bersedia membagi waktu dan pikirannya dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. Penguji saya, dr. Sufi Desrini, M.Sc, yang telah memberi saran dan masukan kepada saya yang semata-mata untuk kesempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Terima kasih dr. Rokhima Lusiantari, selaku dosen pembimbing akademik (DPA) yang telah memberikan motivasi dan terus mengingatkan untuk terus giat belajar.
7. Kakak tingkat saya Nurul Hidayah, S.Ked, yang telah banyak membantu mulai dari perumusan judul, penyusunan proposal, penelitian, dan lain-lain, terima kasih sudah ingin direpotkan.

8. Laboran Teknologi Farmasi, pak Hartanto dan pak Angga yang telah banyak membantu dan membimbing proses pembuatan SNEDDS selama penelitian berlangsung.
9. Laboran Lab Pra Klinik (Lab Hewan), pak Marno yang telah membantu dalam perizinan menggunakan lab hewan sebagai tempat uji toksisitas. Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada drh. Wan Syarifah (mba Faiza), mba Sumayya, mba Silmi, dan mas Rizky yang telah banyak membantu dan membimbing penulis selama proses uji toksisitas dan perhitungan LC_{50} .
10. Dr. Farida Hayati, S.Si., M.Si., Apt. yang telah membantu dan memberi arahan terkait penelitian menggunakan SNEDDS pada ikan zebra.
11. Seluruh dokter-dokter para dosen Fakultas Kedokteran UII, terima kasih atas ilmu-ilmu yang sangat bermanfaat selama masa perkuliahan.
12. Kepada seluruh staff dan karyawan Fakultas Kedokteran UII, tanpa kalian tentunya penulis tidak mungkin dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
13. Afsheen Myesha, Abdullah squad, dan sahabat belajar yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah mengisi hari-hari perkuliahan sehingga belajar di kedokteran menjadi sangat menyenangkan.
14. Teman-teman ACASHA FK UII 2016 serta kakak dan adik tingkat yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih untuk semua kenangan yang begitu manis dan semangat berjuang bersama untuk menjadi dokter rahmatan lil alamin.

Penulis menyadari segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat.

Yogyakarta, 17 Mei 2020
Penulis,

(Yanti Tri Utami)

INTISARI

Latar Belakang: Obat herbal telah digunakan secara luas di masyarakat selama beberapa tahun terakhir. Salah satu produk herbal yang sering digunakan adalah biji jinten hitam. Tanaman ini dipercaya mempunyai efek anti-inflamasi, antibakteri, antihistamin, antidiabetik, antikanker, dan antihipertensi. Efek farmakologik obat ditingkatkan dengan membuat suatu formulasi partikel nano, yang disebut *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Sistem* (SNEDDS), termasuk untuk minyak dari biji jinten hitam. Teknologi SNEDDS menjadi pilihan dalam meningkatkan kelarutan zat aktif dan efektivitas penghantaran obat ke targetnya. Meskipun demikian, belum diketahui apakah minyak biji jinten hitam yang diformulasikan dalam bentuk SNEDDS memiliki tingkat keamanan yang baik. Oleh karena itu penelitian ini perlu dilakukan untuk mengkaji secara ilmiah keamanan pemberian minyak biji jinten hitam dalam bentuk sediaan SNEDDS terhadap ikan zebra.

Tujuan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji toksisitas akut minyak biji jinten hitam (*Nigella sativa L.*) dalam formulasi SNEDDS terhadap ikan zebra (*Danio rerio*)

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Penelitian dilakukan dalam 2 tahap, tahap pertama adalah pembuatan minyak biji jinten hitam (MBJH) dalam formulasi SNEDDS dan tahap kedua yaitu pengujian toksisitas MBJH formulasi SNEDDS menggunakan *Fish Acute Toxicity (FAT) Test* sesuai *Guidelines for The Testing of Chemicals No 203* dari *Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)*. Data dianalisis dengan Regresi Probit menggunakan *software SPSS* versi 21 dan *Microsoft Excel*.

Hasil: Uji Regresi Probit didapatkan hasil bahwa nilai rata-rata $LC_{50\%}$ SNEDDS lebih tinggi yaitu $154,637 \pm 75,609$ ppm jika dibandingkan dengan Non-SNEDDS $72,358 \pm 15,253$ ppm. Hasil uji Independen T adalah tidak signifikan, dengan nilai $p = 0,138 (>0,05)$.

Kesimpulan: Semakin tinggi konsentrasi uji MBJH sediaan SNEDDS maupun non-SNEDDS yang dipaparkan, maka semakin banyak pula ikan zebra yang mengalami kematian. Sehingga dari hal ini dapat disimpulkan bahwa persentase kematian ikan berbanding lurus dengan konsentrasi uji yang diberikan. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian MBJH sediaan SNEDDS maupun non-SNEDDS. Hal ini menunjukkan bahwa MBJH sediaan SNEDDS maupun non-SNEDDS memiliki tingkat toksisitas yang sama.

Kata kunci: *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*, *Nigella sativa L.*, Uji toksisitas, Ikan zebra.

ABSTRACT

Background: Herbal medicine has been used extensively in the community for the past few years. One herbal product that is often used is black cumin seeds. This plant is believed to have anti-inflammatory, antibacterial, antihistamine, antidiabetic, anticancer, and antihypertensive effects. The pharmacological effect of the drug is enhanced by making a nanoparticle formulation, called the Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS), including for oils from black cumin seeds. SNEDDS technology is the choice in increasing the solubility of active substances and the effectiveness of drug delivery to the target. However, it is not yet known whether black cumin seed oil which is formulated in the form of SNEDDS has a good level of security. Therefore this research needs to be done to scientifically examine the safety of giving black cumin seed oil in the form of SNEDDS preparations for zebra fish.

Objective: This study aims to examine the acute toxicity of black cumin seed oil (*Nigella sativa* L.) in the SNEDDS formulation of zebra fish (*Danio rerio*).

Methods: This research is an experimental laboratory research. The study was conducted in 2 stages, the first stage was making black cumin seed oil in the SNEDDS formulation and the second stage was testing the toxicity of black cumin seed oil formulations using the Fish Acute Toxicity (FAT) Test according to Guidelines for The Testing of Chemicals No 203 from the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Data were analyzed with Probit Regression using SPSS version 21 and Microsoft Excel software.

Results: Probit Regression Test shows that the mean value of LC50% SNEDDS is higher at 154.637 ± 75.609 ppm when compared to Non-SNEDDS 72.358 ± 15.253 ppm. Independent T test results are not significant with $p = 0.138 (>0.05)$.

Conclusion: The higher the concentration of MBJH test prepared SNEDDS and non-SNEDDS, the more zebra fish died. So that the research can be concluded that the percentage of fish mortality is directly proportional to the concentration of the test given. There was no statistically significant difference between the administration of MBJH prepared SNEDDS and non-SNEDDS. This shows that the SNEDDS and non-SNEDDS MBJH preparations have the same level of toxicity.

Keywords: *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*, *Nigella sativa* L., Toxicity test, Zebrafish.