

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar belakang

Penggunaan obat tradisional sebagai metode pengobatan masih banyak ditemui di masyarakat Indonesia. Meski mayoritas penduduk saat ini menggunakan pengobatan modern, namun pengobatan tradisional masih populer sebagai terapi alternatif (Marlinda, 2015). Sebagaimana yang telah dikemukakan pada penelitian sebelumnya bahwa obat tradisional dianggap efektif, aman, dapat dipercaya, tidak beracun, mudah diperoleh, dan terjangkau oleh masyarakat Indonesia. Salah satu obat tradisional yang kini mendapat perhatian karena manfaatnya yang sangat beragam adalah jintan hitam (*Nigella sativa* L.) (Iswari *et al.*, 2016; Marlinda, 2015).

Jintan hitam merupakan sejenis tumbuhan herba dalam keluarga *Ranunculaceae*. Tanaman ini ditemukan di beberapa daerah, termasuk Mediterania, Timur Tengah, Eropa Timur dan Asia Barat. Jintan hitam memainkan peran penting dalam konteks agama, khususnya dalam Islam, di mana jintan hitam ini memiliki sejarah pengobatan Islam yang signifikan. Dalam hadits Rasulullah SAW. disampaikan informasi mengenai manfaat jintan hitam bagi kesehatan, karena dipercaya mampu mengatasi berbagai penyakit.

حَدَّثَنَا عَبْدُ اللَّهِ بْنُ أَبِي شَيْبَةَ حَدَّثَنَا عَبْدُ اللَّهِ حَدَّثَنَا إِسْرَائِيلُ عَنْ مَنْصُورٍ عَنْ خَالِدِ بْنِ سَعْدٍ قَالَ خَرَجْنَا وَمَعَنَا غَالِبُ بْنُ أَبِي جَعْفَرٍ فَمَرَضَ فِي الطَّرِيقِ فَقَدِمْنَا الْمَدِينَةَ وَهُوَ مَرِيضٌ فَعَادَهُ ابْنُ أَبِي عَتِيقٍ فَقَالَ لَنَا عَلَيْكُمْ بِهَذِهِ الْحَبَّةِ السَّوْدَاءِ فَخُذُوا مِنْهَا حَمْسًا أَوْ سَبْعًا فَاسْحُقُوهَا ثُمَّ اقْطُرُوهَا فِي أَنْفِهِ بِمِطْرَاتٍ زَيْتٍ فِي هَذَا الْجَانِبِ وَفِي هَذَا الْجَانِبِ فَإِنَّ عَائِشَةَ حَدَّثَتْنِي أَنَّهَا سَمِعَتْ النَّبِيَّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ إِنَّ هَذِهِ الْحَبَّةَ السَّوْدَاءَ شِفَاءٌ مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا مِنَ السَّامِ قُلْتُ وَمَا السَّامُ قَالَ الْمَوْتُ (رواه البخاري)

Abdullah bin Abi Syaibah mengatakan bahwa Ubaidilah memberitahu kami, dan dia mendengar dari Israil dari Mansur dari Khalid bin Sa'd bahwa bahwa mereka melakukan perjalanan bersama dengan Ghalib bin Abjar. Ketika Ghalib jatuh sakit selama perjalanan, mereka kembali ke Madinah. Ibnu Abi Atiq menjenguknya dan menyarankan agar Ghalib mengonsumsi habbatusauda. Ibnu Abi Atiq berkata, "Ambillah lima atau tujuh butir, seduhlah, campurkan dengan beberapa tetes minyak zaitun, kemudian teteskan ke hidung sebelah kiri dan kanan." Ibnu Abi Atiq juga mengutip Aisyah yang pernah mendengar Rasulullah SAW berkata, "Habbatusauda adalah obat untuk setiap penyakit kecuali kematian." Aisyah kemudian menanyakan mengenai "al-sam", Rasulullah pun menjawab, "Itu adalah kematian" (HR. al-Bukhari Juz: 17, no. 5255) (Dalil, 2016). Ibnu Sina, seorang sarjana Muslim di bidang kedokteran, juga menuliskan dalam karyanya yang berjudul "The Canon of Medicine" tentang berbagai manfaat dan khasiat jintan hitam sebagai metode pengobatan. Pernyataan ini sesuai dengan prinsip "Tibbun Nabawi", yaitu sistem pengobatan yang diambil dari ajaran Nabi (Khoirunnisa, 2019).

Kebenaran hadits Rasulullah SAW. tersebut didukung oleh banyak penelitian yang menunjukkan adanya aktivitas senyawa yang memiliki potensi sebagai obat untuk berbagai penyakit. Senyawa-senyawa tersebut mencakup kandungan yang dapat berperan dalam pengobatan kanker, sifat antioksidan, antitumor, peningkatan kekebalan tubuh, stimulasi produksi ASI, pengelolaan diabetes, penanganan bronkitis, asma, sifat antihistamin, perbaikan saluran pencernaan, pemeliharaan elastisitas kulit, sifat antibakteri, penurunan kadar

kolesterol, dan peningkatan kinerja jantung (Marlinda, 2015). Beberapa zat aktif dalam jintan hitam yang memiliki efek antikanker mencakup *thymoquinone*, *dithymoquinone*,  *$\beta$ -cymene*,  *$\alpha$ -pinenigellone*. Selain itu, minyak jintan hitam (MBJH) juga mengandung minyak aromatik, *trace element*, enzim, asam lemak, vitamin, mineral, serta omega-3 dan omega-6, sehingga bentuk sediaannya tetap dipertahankan dalam bentuk minyak (Iswari *et al.*, 2016).

Penggunaan MBJH dalam bidang pengobatan umumnya berupa formulasi dalam bentuk sediaan minyak yang dapat dikemas dalam botol atau *softcapsule*. Namun, penggunaan MBJH dalam pengobatan memiliki beberapa kelemahan, seperti kelarutan yang rendah dalam air, bioavailabilitas yang tidak konsisten, dan stabilitas zat aktif timokinonnya yang kurang optimal dalam media saluran cerna karena mudah teroksidasi sehingga memungkinkan dapat menghasilkan berbagai produk degradasi yang dapat mengurangi potensi obat sehingga menimbulkan kekhawatiran kemanjuran, menimbulkan resiko keamanan karena produk degradasi mungkin beracun seperti dapat menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan sehingga dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS untuk meminimalisir terjadinya iritasi karena zat aktif atau obat dilingkupi oleh surfaktan. Untuk mengatasi tantangan ini, salah satu pendekatan yang digunakan adalah pengembangan formulasi dalam bentuk *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) (Wahyuningsih *et al.*, 2021).

SNEDDS merupakan suatu campuran isotropik yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Campuran ini secara spontan membentuk nanoemulsi tipe O/W (*oil-in-water*) saat bersentuhan dengan air dalam saluran pencernaan,

terutama dengan agitasi ringan (Putri *et al.*, 2021). SNEDDS dianggap sebagai pengembangan optimal untuk meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas obat yang sulit larut.

Tetesan SNEDDS di bawah 100 nm dapat mengurangi efek gravitasi dan meningkatkan gerak *Brown*, sehingga mencegah terjadinya pemisahan fase dan meningkatkan stabilitas fisik obat (Wahyuningsih *et al.*, 2021). Formulasi SNEDDS yang optimal dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti sifat fisikokimia dan konsentrasi minyak, surfaktan dan ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, pH, suhu emulsifikasi dan sifat fisikokimia obat (Pratiwi *et al.*, 2018). Mekanisme utama SNEDDS dalam meningkatkan bioavailabilitas obat adalah meningkatkan kelarutan obat, meningkatkan luas permukaan droplet dengan mengontrol ukuran droplet pada skala nanometer, melindungi obat dari hidrolisis enzimatik, dan meningkatkan permeabilitas obat akibat surfaktan (Khoirunnisa, 2019).

Surfaktan merupakan salah satu komponen utama SNEDDS yang berperan penting dalam mengurangi tegangan interfase antara fase minyak dan fase air sehingga membentuk tetesan nanoemulsi kecil yang stabil (Putri *et al.*, 2021). Pembentukan nanoemulsi dan stabilitas ukuran tetesan nanoemulsi dipengaruhi oleh sifat-sifat surfaktan, seperti Indeks Hidrofilik-Lipofilik (HLB), viskositas, dan afinitas (Makadia *et al.*, 2013).

Surfaktan yang digunakan pada penelitian ini adalah tween 20 dengan HLB sebesar 16,7. Nilai HLB ini sesuai dengan persyaratan HLB untuk formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) (Makadia *et al.*, 2013). Tween

20 yang berkarakteristik sebagai surfaktan nonionik memiliki tingkat toksisitas paling rendah dibandingkan surfaktan anionik dan kationik (Wahyuningsih *et al.*, 2021; Rowe *et al.*, 2009). Surfaktan non-ionik terdiri dari kepala hidrofilik (polar) dan ekor hidrofobik (non-polar) yang tidak bermuatan, sehingga mampu menyatukan campuran antara air dan minyak. Surfaktan non-ionik sering digunakan sebagai agen pelarut dan pengemulsi dalam berbagai industri, termasuk kosmetik, deterjen, dan tekstil (Andriani, 2022).

Surfaktan sendiri tidak selalu cukup untuk mengurangi tegangan antarmuka yang dihasilkan oleh nanoemulsi, oleh karena itu, keberadaan ko-surfaktan diperlukan untuk membantu meningkatkan fluiditas antarmuka (Fitrianingsih, 2022; Lakshmi *et al.*, 2013). Penambahan ko-surfaktan bertujuan untuk mempercepat waktu emulsifikasi, meningkatkan beban obat (*drug loading*), dan mengontrol ukuran tetesan nanoemulsi (Makadia *et al.*, 2013).

Molekul ko-surfaktan terletak di antara molekul surfaktan, sehingga dapat mempengaruhi waktu emulsifikasi dalam medium dan ukuran nanoemulsi (Putri *et al.*, 2021). Pada penelitian ini, ko-surfaktan yang digunakan adalah span 80 dengan nilai HLB sebesar 4,3. Span 80 merupakan emulsifier nonionik dengan dominasi gugus lipofilik (Zulfa, Novianto, & Setiawan, 2019). Span 80 dapat meningkatkan *drug loading* obat dalam sistem SNEDDS, mengatur ukuran tetesan nanoemulsi, dan meningkatkan sifat spontan surfaktan untuk membentuk sistem nanoemulsi (Hastuti, 2020).

Optimasi formula dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) bertujuan untuk menentukan rasio optimal MBJH, tween 20, dan span 80 untuk menghasilkan

sediaan SNEDDS MBJH yang paling optimal dengan karakterisasi yang baik, meliputi ukuran droplet <100 nm (Alwadei *et al.*, 2019; Dokania *et al.*, 2015; Makadia *et al.*, 2013), trsansmitan yang tinggi, waktu emulsifikasi tidak lebih dari 2 menit, dan stabil dalam saluran cerna buatan, serta nilai zeta potensial dalam rentang  $\pm 30$  mV. Nilai zeta potensial jika lebih besar dari +25 mV atau lebih kecil dari -25 mV menunjukkan stabilitas sistem dari sistem sediaan nanoemulsi, karena pada rentang nilai tersebut telah cukup untuk menciptakan penghalang energi antar droplet sehingga sediaan nanoemulsi yang terbentuk lebih stabil (Wulansari *et al.*, 2019; Haidar *et al.*, 2017).

#### **B. Rumusan Masalah**

1. Berapakah perbandingan komposisi minyak biji jintan hitam (MBJH), tween 20, dan span 80 yang optimal dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD)?
2. Apakah Persamaan SLD yang diperoleh valid?
3. Berapakah ukuran droplet, % transmitan, dan waktu emulsifikasi dan serta bagaimana profil zeta potensial dan stabilitas fisik droplet nanoemulsi dalam cairan saluran cerna dari formula SNEDDS MBJH yang paling optimal?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Secara umum, tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperoleh formula yang optimal dalam pembuatan SNEDDS MBJH.

Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan perbandingan komposisi minyak biji jintan hitam (MBJH), tween 20, dan span 80 yang optimal dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

2. Mengetahui validitas Persamaan SLD yang diperoleh.
3. Mengetahui ukuran droplet, % transmitan, dan waktu emulsifikasi dan serta profil zeta potensial dan stabilitas fisik droplet nanoemulsi dalam cairan saluran cerna dari formula SNEDDS MBJH yang paling optimal.

#### **D. Kegunaan Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk:

1. Bagi Peneliti

Meningkatkan pengetahuan di bidang kesehatan khususnya dalam pengembangan formulasi SNEDDS untuk penghantaran obat sehingga dapat menjadi alternatif baru dalam formulasi MBJH.

2. Bagi Institusi

Diharapkan hasil penelitian dapat dijadikan sebagai sumber data ilmiah dan referensi atau acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya, serta dapat dijadikan sebagai referensi dalam kegiatan pembelajaran mahasiswa program studi farmasi.

3. Bagi Masyarakat

Memberi informasi kepada masyarakat umum tentang manfaat minyak jintan hitam yang diformulasikan dalam bentuk sediaan SNEDDS yang berkhasiat mengobati berbagai jenis penyakit secara alami.