

Studi Toksisitas Tanaman Menggunakan *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (Zfet)

Faroh Afriany Azzahra *, Siti Hazar, Bambang Tri Laksono

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

farohzahra@email.com, siti.hazar@unisba.ac.id, bambangtrilaksono@unisba.ac.id

Abstract. The use of plants as traditional medicine is increasing along with the growing interest in natural medicine. However, plant safety is often not accompanied by scientific evidence, especially regarding the potential toxicity of the bioactive compounds they contain. Therefore, an effective and efficient toxicity test method is needed to evaluate the safety of medicinal plants, one of which is the *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET) method. ZFET is an alternative method that has been internationally recognized by the OECD (Guideline No. 236) because of its practicality, high sensitivity, and the genetic similarity of zebrafish to humans of 60–70%. This study aims to conduct a literature review study using the SLR (*Systematic Literature Review*) method on plant toxicity studies using the ZFET method. The research methodology includes a literature review of various relevant scientific journals on plants that have been tested for toxicity using ZFET, as well as toxicological data analysis based on LC50 values and morphological manifestations of embryos. The expected results are to find out how the toxicity of plants that have been tested using the *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET) method is based on the LC50 value, and what plants have been tested for toxicity using the *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET) method.

Keywords: ZFET, *Zebrafish Embryo*, *Acute Toxicity*

Abstrak. Pemanfaatan tanaman sebagai bahan obat tradisional semakin meningkat seiring berkembangnya minat terhadap pengobatan alami. Namun, keamanan tanaman sering kali tidak disertai bukti ilmiah, terutama terkait potensi toksisitas senyawa bioaktif yang dikandungnya. Oleh karena itu, diperlukan metode uji toksisitas yang efektif dan efisien untuk mengevaluasi keamanan tanaman obat, salah satunya adalah *metode Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET). ZFET merupakan metode alternatif yang telah diakui secara internasional oleh OECD (Guideline No. 236) karena kepraktisannya, sensitivitas tinggi, serta kemiripan genetik ikan zebra dengan manusia sebesar 60–70%. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi kajian pustaka menggunakan metode SLR (*Systematic Literature Review*) terhadap studi-studi toksisitas tanaman menggunakan metode ZFET. Metodologi penelitian meliputi telaah pustaka dari berbagai jurnal ilmiah yang relevan mengenai tanaman yang telah diuji toksisitasnya menggunakan ZFET, serta analisis data toksikologis berdasarkan nilai LC50 dan manifestasi morfologis embrio. Hasil yang diharapkan adalah mengetahui bagaimana toksisitas tanaman yang telah diuji menggunakan metode *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET) berdasarkan nilai LC50, dan apa saja tanaman yang telah diuji toksisitasnya menggunakan metode *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET).

Kata Kunci: ZFET, *Zebrafish Embryo*, *Acute Toxicity*

A. Pendahuluan

Saat ini penggunaan tanaman sebagai bahan baku obat tradisional semakin meningkat seiring dengan perkembangan zaman. Meskipun obat tradisional sering dianggap aman karena berasal dari tanaman, tidak semua senyawa yang terdapat pada tanaman aman untuk digunakan. Beberapa senyawa aktif dalam tanaman dapat menyebabkan efek toksik pada organisme hidup, terutama dalam konsentrasi yang besar atau dalam jangka waktu yang lama. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi toksisitas terhadap hewan uji untuk memastikan ada atau tidaknya efek toksik pada suatu tanaman (Utami et al., n.d.).

Pada umumnya uji toksisitas dilakukan menggunakan hewan vertebrata seperti tikus, kelinci dan mencit. Namun metode tersebut memiliki kekurangan seperti memerlukan izin kode etik yang akan memakan waktu dan biaya tambahan yang besar, maka penelitian dengan metode ZFET dapat mengurangi jumlah hewan yang digunakan dalam eksperimen tanpa mengurangi kualitas dan validitas penelitian. Metode ini memungkinkan pengurangan jumlah hewan percobaan yang digunakan secara signifikan, mengurangi kebutuhan untuk eksperimen yang lebih besar dengan hewan vertebrata yang lebih kompleks. Hal tersebut berkaitan dengan prinsip 3R (Replacement, Reduction, and Refinement) sebagai pedoman yang diterapkan untuk memastikan bahwa eksperimen yang melibatkan hewan percobaan dilakukan dengan cara yang etis, efisien, dan minim penderitaan (Maulana, 2023; Prameswari, 2023).

Dengan demikian penggunaan metode embrio ikan zebra pada uji toksisitas menjadi alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut, karena gen yang terdapat pada ikan zebra memiliki kemiripan sekitar 60 - 70% dengan gen yang ada pada manusia, kemiripan ini membuat pemodelan penyakit manusia ke zebrafish bisa dilakukan dengan tingkat keberhasilan tinggi (Kainz et al., 2013).

Metode *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET) telah diterima secara internasional. Organisasi untuk Kerjasama dan Pembangunan Ekonomi (OECD) telah menetapkan pedoman resmi untuk metode ini dalam OECD Test Guideline 236. Pengujian ZFET ini berhasil diterapkan pada berbagai macam zat yang menunjukkan beragam cara kerja, kelarutan, volatilitas, dan sifat hidrofobik. Selain itu, studi validasi berdasarkan OECD menunjukkan bahwa ZFET memiliki reproduktibilitas yang baik antar laboratorium dan dapat digunakan sebagai alternatif untuk uji toksisitas pada ikan dewasa. (Guidelines et al., 2013)

Dalam hal ini pengujian untuk mengevaluasi toksisitas tanaman, ZFET digunakan untuk menguji berbagai ekstrak tanaman dan senyawa fitokimia. Misalnya, penelitian oleh Narko et al. (2020) menunjukkan bahwa ZFET efektif dalam menilai toksisitas ekstrak kopi hijau robusta yang telah difermentasi dengan kultur kombucha. Hal ini menunjukkan bahwa ZFET dapat menjadi metode yang berguna dalam skrining awal toksisitas tanaman.

Selain itu, ZFET juga telah digunakan dalam penelitian toksisitas akut ekstrak kasar kaya karotenoid dari *Cucumis melo* L. dan nanopartikel berbasis gelatin. Penelitian oleh Pais et al. (2023) menunjukkan uji neurotoksisitas pada ikan zebra dewasa. Hasil penelitian ini memberikan pemahaman mengenai keamanan senyawa tersebut, yang dapat dijadikan inovasi sebagai penggunaan dalam berbagai aplikasi, termasuk makanan fungsional dan farmasi. (Pais et al., 2023) Meskipun penelitian ini sudah banyak dilakukan, tetapi perlu dilakukan studi pustaka secara sistematis untuk membantu mengidentifikasi kelebihan dan kekurangan terhadap metode ZFET melalui data yang telah dikumpulkan dan dianalisis dari berbagai studi terkait. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi pustaka mengenai studi toksisitas tanaman menggunakan metode ZFET.

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah yaitu bagaimana toksisitas tanaman yang telah diuji menggunakan metode ZFET berdasarkan nilai LC50, dan apa saja tanaman yang telah diuji toksisitasnya menggunakan metode ZFET. Tujuan penelitian ini yaitu untuk menelaah bagaimana toksisitas tanaman yang telah di uji menggunakan metode ZFET berdasarkan nilai LC50 dan mengetahui apa saja tanaman telah diuji toksisitasnya menggunakan metode ZFET. Adapun manfaat dari penelitian ini yaitu memvalidasi metode ZFET berdasarkan nilai LC50 terhadap tanaman yang telah di uji menggunakan metode ZFET, dan mengidentifikasi tanaman yang telah diuji toksisitasnya menggunakan metode ZFET.

Uji toksisitas akut merupakan pengujian untuk mengetahui nilai LD50 dan dosis maksimal yang masih ditoleransi oleh hewan coba, dimana hasilnya akan ditransformasi kepada manusia (Priyanto, 2010). Prinsip uji ini ialah memberikan sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis untuk setiap kelompok, kemudian dilakukan

pengamatan terhadap adanya efek toksik kematian. Tujuan dari pengujian ini ialah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, mendapatkan informasi bahaya atau tidak setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh informasi awal untuk menetapkan tingkat dosis, merancang uji toksisitas selanjutnya (Lestari et al., 2017). Uji toksisitas dimaksudkan untuk menentukan jangkauan dosis letal dan gejala yang timbul seperti gerak dan tingkah laku akibat dari pemberian sediaan uji, hal tersebut dapat digunakan sebagai indikator penyebab kematian. Jumlah hewan uji tersebut dapat digunakan sebagai tolak ukur untuk menentukan nilai LC50 suatu senyawa yang ada dalam sediaan uji. Efek toksisitas yang didapat biasanya terdiri dari mortalitas dan mobilitas, pada sudut pandang kuantitatif efek ini diukur menggunakan LD50, ED50, LC50, EC50 (Lestari et al., 2017).

Lethal Concentration 50 (LC50) merupakan konsentrasi yang menimbulkan kematian sebanyak 50% pada hewan uji. Nilai LC50 dapat diestimasi dengan grafik dan perhitungan pada waktu pengamatan tertentu, misalnya LC50 48 jam, LC50 96 jam sampai waktu hidup hewan uji (Yulianto, 2017). Pada umumnya, semakin tinggi nilai LC50 maka tingkat toksisitas zat uji akan semakin rendah. Sebaliknya, semakin kecil nilai LC50 maka tingkat toksisitas zat uji akan semakin tinggi. Penentuan nilai LD50 atau LC50 dapat menggunakan cara Farmakope III, cara Weil, cara probit, dan cara Reed dan Muench (Priyanto, 2010).

Perkiraan waktu regenerasi untuk *Danio rerio* adalah tiga sampai empat bulan. Minimal satu ekor ikan jantan harus ada di dalam akuarium agar pembuahan dapat terjadi. Betina bertelur pada interval dua sampai tiga hari, meletakkan ratusan telur setiap harinya. Setelah dibuahi, perkembangan embrio pun dimulai. Telur dibuahi segera menjadi transparan (Spence et al, 2007). Diagram yang menunjukkan siklus hidup dari ikan zebra dari pembuahan sampai dewasa.

Embrio Ikan zebra berkembang sangat cepat. Sejak pembuahan telur akan berubah menjadi bentuk zigot dalam 15 menit, telur akan terus membelah dalam 45 menit pertama akan menjadi morula. Dua jam setelah fertilisasi, telur memasuki fase gastrula. 6 jam berikutnya dimulailah prekursor untuk semua organ utama muncul dalam waktu 36 jam dari fertilisasi dan penetasan berlangsung 12-36 jam kemudian, tergantung pada kondisi internal embrio dan suhu eksternal, yang idealnya 28,5°C (83,3°F). Berenang dan perilaku makan dimulai sekitar 36 jam kemudian. Untuk menstimulasi ikan untuk bertelur dapat menggunakan tangki ikan dengan dasar yang berlubang agar telur dapat jatuh. Teknik ini paling efektif di pagi hari, mengingat bahwa ovulasi dan pembuahan yang ditingkatkan oleh cahaya. Kehadiran tanaman, bahkan tanaman plastic juga mendorong terjadinya pembuahan telur ikan zebra (Spence et al, 2007; Dockser, 2012).

B. Metode

Penelitian ini merupakan Systematic Literature Review (SLR) yang meliputi identifikasi, menilai dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan pada suatu topik penelitian yaitu mengenai studi toksisitas tanaman yang telah di uji menggunakan metode *Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test* (ZFET). Penelitian ini menggunakan metode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) untuk melakukan kajian pustaka secara sistematis dengan mengikuti tahapan atau protokol penelitian yang benar. Pada metode SLR dilakukan kajian pustaka dari artikel yang telah dipublikasikan secara internasional dan bersumber dari penerbit bereputasi serta telah dilakukan analisis risk of bias. Alur penelitian ini sebagaimana tercantum dalam Gambar II.1, yaitu terdiri dari penentuan desain dan metode penelitian, penentuan populasi dan sampel dalam artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, pencarian literatur berdasarkan kata kunci yang telah ditetapkan, peninjauan judul dan abstrak, peninjauan keseluruhan isi artikel, analisis risk of bias, ekstraksi data, serta analisis dan sintesis data hingga diperoleh kesimpulan.

Kajian pustaka yang didapatkan dari beberapa sumber akan diseleksi kembali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang akan dilakukan pada tahap penilaian kualitas (kelayakan) data. Kriteria inklusi yang digunakan meliputi jenis penelitian berbasis bukti (evidence based) kemudian artikel atau jurnal yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2014-2024) jurnal internasional dengan berbahasa Inggris, kemudian studi yang digunakan merupakan studi dengan metode ZFET untuk menguji toksisitas tanaman. Kriteria eksklusi yang digunakan meliputi artikel atau jurnal penelitian berupa abstrak, artikel duplikat atau hasil publikasi yang sama.

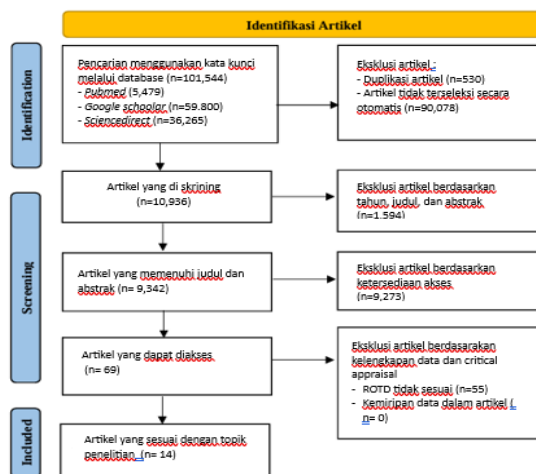
Proses pencarian artikel dilakukan secara online melalui beberapa sumber database yaitu

Google, Google Scholar, ScienceDirect.com, Mendeley, PubMed. Tahapan pencarian data dengan mencari artikel jurnal dengan menggunakan kata kunci 'zebrafish' OR 'danio rerio' OR 'ZFET' OR 'zebrafish embryo test' OR 'embryonic test' AND 'toxicity' OR 'acute toxicity' OR 'toxicity test' OR 'embryotoxicity' OR 'developmental toxicity' AND 'extract' OR 'compound' OR 'plant' OR 'herbal' OR 'phytochemical'.

Seluruh pustaka yang diperoleh dari hasil pencarian jurnal dilakukan seleksi terhadap duplikasi artikel, sehingga menyisakan beberapa artikel yang selanjutnya ditinjau judul dan abstraknya. Peninjauan terhadap judul dan abstrak dilakukan dengan melihat kesesuaiannya terhadap kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang dipilih adalah artikel dengan judul dan abstrak yang memenuhi kriteria inklusi. Artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selanjutnya dilakukan seleksi lebih lanjut dengan meninjau keseluruhan isi artikel, hingga diperoleh artikel terpilih. Pada setiap artikel terpilih dilakukan analisis risk of bias. Analisis ini dilakukan menggunakan tools JBI (Joanna Briggs Institute) critical appraisal.

Ekstraksi data merupakan proses yang dilakukan terhadap artikel terpilih yang telah dilakukan analisis risk of bias. Ekstraksi data dilakukan dengan mengumpulkan data dari artikel terpilih. Data yang dikumpulkan berupa sumber referensi, data kriteria artikel, data tanaman yang telah diuji menggunakan metode ZFET, data hasil uji toksisitas menggunakan metode ZFET, dan data keamanan tanaman terhadap pengujian toksisitas.

Analisis dan sintesis data merupakan proses akhir dari kajian pustaka. Proses ini dilakukan dengan menganalisis dan mensintesis data yang telah diekstrak sehingga menghasilkan suatu pembahasan yang akan menjawab tujuan penelitian. Dari hasil analisis tersebut kemudian ditarik kesimpulannya hingga menjawab rumusan masalah penelitian. Hasil pencarian data meliputi semua data artikel maupun jurnal penelitian yang memenuhi semua syarat dan kriteria inklusi dan eksklusi yang akan dipilih untuk dilakukan analisis lebih lanjut, sehingga akan menjawab rumusan masalah pada penelitian.



C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Uji toksisitas menggunakan metode *Zebrafish Embryo Toxicity Test* (ZFET) telah digunakan secara luas untuk menilai keamanan fitokimia dari berbagai tanaman yang memiliki potensi farmakologis. Studi penelitian ini menguji 14 tanaman berbeda dengan variasi bagian yang digunakan, termasuk biji, kulit batang, daun, buah, dan rimpang, untuk mengevaluasi potensi toksisitas yang mungkin ditimbulkan pada tahap awal perkembangan organisme. Variasi bagian tanaman ini penting karena senyawa aktif biasanya tersebar secara tidak merata di seluruh bagian tumbuhan, sehingga bagian yang diuji sangat memengaruhi hasil toksikologinya. Berdasarkan jurnal yang diperoleh, uji toksisitas menggunakan embrio zebrafish mampu menunjukkan hasil yang signifikan, dengan beberapa parameter uji diantaranya kematian embrio, abnormalitas perkembangan embrio, kelainan morfologis, tingkat penetasan. Beberapa tanaman yang sudah diteliti uji toksisitas menggunakan metode *Zebrafish Embryo Toxicity Test* (ZFET) dapat dilihat pada **Tabel III.2**

Nama Latin Tanaman	Bagian tanaman yang toksik	Parameter uji	Hasil Uji	Sumber
<i>Coffea canephora</i> (Robusta green coffee beans)	Biji	LC50, kematian embrio	100 ppm = 5% kematian 200 ppm = 10% kematian 300 ppm = 15% kematian 500 ppm = 25% kematian 1000 ppm = 32% kematian Aman (tidak berbahaya) berdasarkan standar OECD.	Narko et al., 2020
<i>Momordica charantia</i> (Pare)	Biji	LD50, perkembangan jantung, perkembangan embrio	Menunjukkan tingkat toksisitas yang sangat tinggi pada konsentrasi rendah (5-30 µg/ml), ekstrak biji menyebabkan hipertrofi jantung, di mana ukuran jantung membesar dan mengalami edema (penumpukan cairan).	Khan et al., 2019
<i>Endopleura uchi</i> (Huber) Cuatrec	Kulit Batang	Kematian embrio, teratogenesis (malformasi), denyut jantung, reproduksi induk	Menunjukkan Tingkat toksisitas yang tinggi pada konsentrasi (5 mg/L) menyebabkan peningkatan frekuensi kematian, peningkatan malformasi, denyut jantung.	Hyacienth et al., 2020
<i>Punica granatum</i> L	Kulit Buah	LC50, LD50, koagulasi (pembekuan embrio), gangguan pembentukan somite, dan detak jantung	Tergolong aman. Pada dosis ekstrak yang tinggi menunjukkan kerusakan perkembangan embrio dan tidak adanya detak jantung, mengindikasikan toksisitas yang signifikan terhadap fungsi organ vital embrio pada dosis tinggi ekstrak.	Wibowo et al., 2018
<i>Tamarindus indica</i> L.	Biji	Tingkat kelangsungan hidup, tingkat penetasan larva, malformasi	Tergolong aman pada konsentrasi TTI (12,5 mg/L, 25 mg/L, dan 50 mg/L), tingkat kelangsungan hidup masing-masing adalah 85%, 91,7%, dan 86,7%. Kelompok yang terpapar 3,4 DCA menunjukkan peningkatan jumlah malformasi yang signifikan ($p < 0,0001$). Beberapa malformasi ditemukan pada kelompok ikan zebra yang terpapar 12,5 mg/L TTI, meskipun secara statistik tidak signifikan	Melo et al., 2024

<i>Cantaloupe melon</i> (Cucumis melo L.)	Daging buah	Kelangsungan hidup, Tingkat penetasan, malformasi, respon motorik visual	Pada kedua senyawa yaitu <i>crude extract-rich carotenoids</i> (CE) dan <i>nanoparticles based on gelatin loaded with CE</i> (EPG) tergolong aman dan memiliki konsentrasi lebih dari 85%, yang menunjukkan tidak ada toksisitas akut pada konsentrasi ini. Tidak ada perubahan cacat morfologi yang diamati pada embrio.	Pais et al., 2023
<i>Syzygiumcumini</i> L. Skeels	Bunga	Embriotoksitas, Malformasi, penetasan, Neurotoksisitas, Denyut jantung	Pada konsentrasi di bawah 50 µg/ml, tidak menyebabkan efek toksik. Namun pada konsentrasi 400 µg/ml menyebabkan 100% kematian dalam 48-72 jam. Pada konsentrasi 200 µg/ml terjadi malformasi signifikan seperti edema perikardial, edema kantung kuning telur, serta malformasi pada mata, kepala, ekor, dan tulang belakang. Pada konsentrasi 100 µg/ml, penurunan penetasan mulai terlihat secara dosis-dependen.	Lopes et al., 2025
<i>Solanum betaceum</i> Cav	Daun	LC50, Kematian embrio, malformasi, indeks teratogenik	Efek toksik bergantung pada konsentrasi yang diuji, pada konsentrasi 2,5 hingga 10 mg/mL, mortalitas mencapai 100% dalam 24 jam. Pada konsentrasi lebih rendah di bawah 0,5 mg/mL, mortalitas menurun atau tidak ada. Pada konsentrasi lebih tinggi 1 mg/mL, sebagian besar embrio menunjukkan keterlambatan dalam perkembangan, dengan tidak adanya perkembangan mata dan ekor.	Borges et al., 2025
<i>Carica papaya</i> (buah pepaya)	Buah	LC50, kematian embrio, tingkat penetasan, malformasi.	<i>Zinc oxide nanoparticles</i> (ZnO NP) dari ekstrak pepaya menunjukkan tingkat mortalitas yang tinggi pada konsentrasi tinggi. Seluruh embrio mati pada konsentrasi ZnO NP yang tinggi yaitu 100 mg/l ekstrak air pepaya (PAE) dan 20 mg/l ekstrak metanol pepaya (PME). Pada konsentrasi 20 mg/l PAE dan 10 mg/l PME, terjadi malformasi seperti pembekuan tubuh, perubahan morfologi, dan ukuran mata yang mengecil.	Zavitri et al., 2023
<i>Acmella oleracea</i> L. (jambu)	Bunga	Perubahan perilaku, LD50, LC50, Histopatologi	Efek toksik bergantung pada konsentrasi yang diuji. Pada konsentrasi 250µg/L menyebabkan 16,6% kematian. sedangkan konsentrasi 450µg/L menyebabkan 100% kematian. Terjadi perubahan hipertrofi sel klorida, hiperplasia sel epitel, yang mengindikasikan stres pada insang. Terjadi perubahan vakuolisasi sitoplasma, degenerasi nukleus, dan nekrosis pada dosis tinggi, mengindikasikan kerusakan pada hati.	Souza et al., 2019

<i>Clinacanthus nutans</i> (Sabah snake grass)	Bunga	LC50, Daya Tetas (Hatchability), Cacat Morfologi, detak jantung, teratogenisitas,	Efek toksik bergantung pada konsentrasi yang diuji. Pada konsentrasi 250 dan 500 µg/mL, menyebabkan semua embrio mati dalam waktu 48 jam. Daya tetas menurun seiring meningkatnya konsentrasi ekstrak. Terjadi cacat morfologi seperti tulang belakang bengkak, edema, dan kantung kuning telur yang cacat. Detak jantung pada konsentrasi rendah 15,63 µg/mL lebih tinggi (152,42 bpm) dibandingkan dengan kelompok yang mendapat konsentrasi lebih tinggi, yang mengalami penurunan signifikan.	Murugesu et al, 2019
<i>Bauhinia guianensis</i>	Daun dan Batang	LD50, pembekuan telur (koagulasi), detak jantung, tingkat penetasan, teratogenesis, perubahan perilaku, histopatologi organ	Terjadi pembekuan telur pada dosis ekstrak yang lebih tinggi, menunjukkan efek mematikan. Embrio ikan zebra yang terpapar ekstrak menunjukkan tidak ada detak jantung pada semua dosis HESBg (Hydroethanol Bauhinia guianensis) mengindikasikan dampak langsung pada sistem kardiovaskular embrio. Pada dosis ekstrak yang lebih tinggi, tingkat penetasan embrio menurun signifikan. Perubahan perilaku pada ikan zebra dewasa yang terpapar menunjukkan peningkatan aktivitas berenang, kejang, dan kehilangan postur tubuh.	de Carvalho Rocha Koga et al., 2024
<i>Antirhea borbonica</i>	Daun	LC50, Malformasi morfologi, keterlambatan perkembangan, tingkat kelangsungan hidup	Ekstrak aseton lebih toksik dibandingkan ekstrak air. Pada konsentrasi 2,3 g/L ekstrak aseton dan 7,2 g/L ekstrak air, menyebabkan malformasi seperti kelengkungan tulang belakang, edema pericardium pada embrio, penurunan penetasan. Pada konsentrasi tertinggi yaitu 16,9 g/L untuk ekstrak aseton dan 40 g/L untuk ekstrak air, tidak ada embrio yang bertahan hidup setelah 24 jam.	Vereen et al., 2020
<i>Curcuma longa</i>	Rimpang	LC50, EC50, mortalitas embrio, deformitas fisik, tingkat penetasan embrio	Pada konsentrasi 62,5 g/mL terjadi malformasi morfologis pada larva meliputi ekor bengkak, batang tubuh bengkak, edema kantung kuning telur. Pada 125 µg/mL, terjadi kematian embrio dan deformitas fisik yang parah. Nilai LC50 dan EC50 menunjukkan bahwa efek toksik dan teratogenik meningkat seiring waktu	Alafiatayo., 2019

Berdasarkan Tabel III.2 didapatkan hasil dari 14 artikel yang mengkaji efek toksisitas berbagai tanaman terhadap embrio ikan zebra (*Danio rerio*), beberapa tanaman diketahui memiliki tingkat toksisitas yang rendah dan tergolong aman berdasarkan parameter LC50 dan hasil pengamatan morfologi pada embrio ikan zebra. Diantaranya yaitu *Coffea canephora* (Robusta green coffee beans), *Punica granatum* L., *Tamarindus indica* L., Cantaloupe melon (*Cucumis melo* L.), *Syzygiumcumini* L. Skeels. Sedangkan 9 artikel lainnya memiliki efek toksik pada embrio ikan zebra, yaitu diantaranya Pare (*Momordica charantia*), *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec, *Solanum betaceum* Cav, buah papaya (*Carica papaya*), jambu (*Acmella oleracea* L.), *Clinacanthus nutans*, *Bauhinia guianensis*, *Antirhea borbonica*, *Curcuma longa*, yang di mana menunjukkan toksisitas tinggi terhadap embrio ikan zebra, umumnya terindikasi melalui nilai LC50 yang rendah, kematian embrio tinggi, serta malformasi berat seperti skoliosis, edema, lordosis, dan ketidakmampuan embrio untuk menetas.

Kopi hijau robusta yang difermentasi dengan kombucha menunjukkan nilai LC₅₀ sebesar 1294,29 mg/L, yang diklasifikasikan sebagai tidak toksik menurut pedoman OECD. Meskipun ditemukan gejala seperti skoliosis dan edema perikardial pada konsentrasi tinggi, nilainya masih berada dalam batas aman. Begitu pula dengan ekstrak etanol kulit buah delima yang memiliki nilai LC₅₀ sebesar $196.037 \pm 9,2 \mu\text{g/mL}$, tetap tergolong tidak berbahaya meskipun terdapat tanda-tanda gangguan perkembangan embrio. Hasil serupa juga ditemukan pada biji asam jawa, ekstrak melon kaya karotenoid, dan ekstrak jambolan, yang tidak menimbulkan efek toksik signifikan pada konsentrasi rendah hingga sedang.

Sebaliknya, sembilan tanaman lainnya menunjukkan efek toksik yang cukup serius terhadap embrio ikan zebra. Tanaman seperti *Momordica charantia* (pare), *Endopleura uchi*, *Solanum betaceum*, *Carica papaya*, *Acmella oleracea*, *Clinacanthus nutans*, *Bauhinia guianensis*, *Antirhea borbonica*, dan *Curcuma longa* menunjukkan nilai LC₅₀ yang rendah, tingkat kematian embrio yang tinggi, dan berbagai malformasi berat seperti edema, skoliosis, dan kegagalan menetas. Biji pare misalnya, memiliki LC₅₀ hanya 50 $\mu\text{g/mL}$ dan menyebabkan kematian hampir 100% embrio pada konsentrasi tinggi.

Beberapa ekstrak, seperti dari *Endopleura uchi* dan *Acmella oleracea*, menunjukkan efek teratogenik dan kerusakan organ yang parah. Malformasi seperti hipertrofi jantung, kegagalan perkembangan ekor, serta kerusakan jaringan ginjal dan hati diamati dalam berbagai konsentrasi. Kandungan senyawa aktif seperti momordicin, spilanthol, proantosianidin, dan flavonoid tertentu diduga menjadi penyebab utama toksisitas tersebut. Selain itu, paparan terhadap nanopartikel ZnO dari ekstrak pepaya juga memicu stres oksidatif dan reaksi inflamasi, yang memperkuat dugaan adanya potensi bahaya dari penggunaan senyawa berbasis tanaman tertentu.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menegaskan bahwa metode ZFET efektif dalam mengidentifikasi dan mengevaluasi toksisitas akut tanaman terhadap perkembangan embrio. Metode ini mampu membedakan tanaman yang aman dan yang berpotensi toksik, berdasarkan parameter biologis seperti nilai LC₅₀ dan kelainan morfologis embrio. Oleh karena itu, ZFET menjadi alat skrining awal yang penting dalam penelitian toksikologi tanaman, serta mendukung pentingnya uji keamanan sebelum penggunaan tanaman sebagai bahan baku obat atau produk konsumsi.

D. Kesimpulan

Uji ZFET berhasil menunjukkan bahwa berbagai senyawa dalam tanaman memiliki potensi toksik yang signifikan pada tahap embrio ikan zebra, yang mencakup beberapa jenis senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, tanin,. Potensi toksik ini bervariasi antar tanaman, dengan beberapa tanaman menunjukkan tingkat toksisitas yang sangat tinggi pada konsentrasi rendah, dengan beberapa parameter uji diantaranya LC50, kematian embrio, abnormalitas perkembangan embrio, kelainan morfologis, tingkat penetasan. Berdasarkan hasil penelitian studi kajian pustaka, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut. Dari 14 artikel terpilih yang dianalisis dalam studi ini terdapat 5 artikel yang menunjukkan bahwa tanaman yang telah diteliti tidak memiliki efek toksik terhadap embrio ikan zebra, tanaman tersebut diantaranya *Coffea canephora* (Robusta green coffee beans), *Punica granatum* L., *Tamarindus indica* L., Cantaloupe melon (*Cucumis melo* L.), *Syzygiumcumini* L. Skeels. Sedangkan 9 artikel lainnya memiliki efek toksik pada embrio ikan zebra, yaitu diantaranya Pare (*Momordica charantia*), *Endopleura uchi* (Huber) Cuatrec, *Solanum betaceum* Cav, buah papaya (*Carica papaya*), jambu (*Acmella oleracea* L.), *Clinacanthus nutans*, *Bauhinia guianensis*, *Antirhea*

borbonica, Curcuma longa,

Ucapan Terimakasih

Alhamdulillah, puji dan syukur kehadiran Allah SWT rahmat, hidayah dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Saya ucapkan terima kasih kepada ibu Siti Hazar, M.Si, dan bapak Apt. Bambang Tri Laksono, M.S. Farm selaku pembimbing utama dan serta, kepada keluarga terutama ayah, ibu, adik, kakak dan juga teman teman yang telah mendukung saya dalam menyelesaikan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Maulana, M. A. (2023). Potensi Antiinflamasi Ekstrak Etanol Biji Kurma Ajwa Terhadap Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Riset Farmasi, Vol 3 no 1*. <https://doi.org/https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.1795>
- Prameswari, K. U. (2023). Penelusuran Pustaka Tanaman yang Berpotensi Sebagai Antibakteri Untuk Penyakit Infeksi Saluran Kemih. *Jurnal Riset Farmasi, Vol 3 no 1*. <https://doi.org/https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2360>
- Utami, A. N., Hikmawati, D., & Andarini, M. Y. (n.d.). *Gambaran Kejadian Acne Vulgaris Berdasarkan Faktor-Faktor yang Memengaruhinya pada Siswa dan Siswi Kelas XII SMAN 6 Bandung Periode Mei-Juni Tahun 2023 ARTICLE INFO*. <https://journals.sangkuripublisher.com/pharmacomedic>
- Alafiatayo, A. A., Lai, K.-S., Syahida, A., Mahmood, M., & Shahrudin, N. A. (2019). Phytochemical evaluation, embryotoxicity, and teratogenic effects of *Curcuma longa* extract on zebrafish (*Danio rerio*). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, Article ID 3807207. <https://doi.org/10.1155/2019/3807207>
- Fakri, F., Idrus, L. S., Iskandar, M. A., Wibowo, I., & Adnyana, I. K. (2020). *Acute toxicity of Keladi Tikus (typhonium flagelliforme (Lodd.) blume) ethanol extract on Zebrafish (Danio Rerio) embryo in Vivo*. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 31(4), 297–304.
- Hardianti, M., Yuniarto, A., & Hasimun, P. (2021). Review: *Zebrafish (Danio Rerio) Sebagai Model Obesitas dan Diabetes Melitus Tipe 2*. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), 69.
- Hyacienth, B. M. de S., Sánchez-Ortiz, B. L., Picanço, K. R. T., Pereira, A. C. M., Hyacienth, D. C. de S., Souza, G. C. de, Sarquis, R. do S. F. R., Aduanga, G. M. G., Navarrete, A., & Carvalho, J. C. T. (2020). *Endopleura uchi (Huber) Cuatrec.: A medicinal plant for gynecological treatments – A reproductive toxicity assessment in zebrafish (Danio rerio)*. *Journal of Ethnopharmacology*, 250, 112457. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112457>
- Kainz, J. G., et al. (2013). *Zebrafish as a Model System in Toxicology Research*. *Environmental Toxicology* <https://doi.org/10.1002/etc.2181> and *Chemistry*, 32(5), 1055-1064.
- Khan, M. A., et al. (2019). Bitter gourd (*Momordica charantia*) possess developmental toxicity as revealed by screening the seeds and fruit extracts in zebrafish embryos. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, 184. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2599-0>
- Lestari, B., Soeharto, S., Nurdiana, Kalsum, U., Permatasari, N., Khotimah, H., Nugrahenny, D., & Mayangsari, E. (2017). *Buku Ajar Farmakologi Dasar*. UB Press
- Lu, F. C. (1995). *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Risiko*, Edisi 2 (N. T. E (ed.)). UI Press.
- Meles, D. K. (2010). *Peran Uji Praklinik dalam Bidang Farmakologi*. ADLN[1]Perpustakaan Universitas Airlangga

- Melo, Y. L. dos S., Luchiari, A. C., Lopes, B. S., Silva, M. G. F. R., Pais, T. dos S., Cortez, J. E. P. G., Camillo, C. da S., Moura, S. A. B. de, Silva-Maia, J. K. da, & Morais, A. H. de A. (2024). *Acute* toxicity of trypsin inhibitor from tamarind seeds in embryo and adult zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicology Reports*, 13, 101766. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101766>
- Murugesu, S., Khatib, A., Ahmed, Q. U., Ibrahim, Z., Uzira, B. F., Benchoula, K., Yusoff, N. I. N., Perumal, V., Alajmi, M. F., Salamah, S., & El-Seedi, H. R. (2019). *Toxicity* study on *Clinacanthus nutans* leaf hexane fraction using *Danio rerio* embryos. *Toxicology Reports*, 6, 1148–1154. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.09.010>
- Narko, T., Wibowo, M. S., Damayanti, S., & Wibowo, I. (2020). *Acute* toxicity tests of fermented Robusta green coffee using zebrafish embryos (*Danio rerio*). *Pharmacognosy Journal*, 12(3), 485–492. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.75>
- OECD. (2013). OECD Guidelines for Testing of Chemicals. In *Dermatotoxicology Issue July*, pp. 509–511.
- Pais, T. dos S., Luchiari, A. C., de Souza, A. M., Medeiros, I., Silva, M. G. F. R., dos Santos, Y. L., Silva-Maia, J. K., Passos, T. S., & Morais, A. H. de A. (2023). Assessment of acute toxicity of crude extract rich in carotenoids from Cantaloupe melon (*Cucumis melo* L.) and gelatin-based nanoparticles using zebrafish (*Danio rerio*). *Food and Chemical Toxicology*, 181, 114091. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114091>
- Priyanto. (2010). *Toksikologi: Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko Edisi 2*. Leskonfi.
- Souza, A. A., et al. (2020). "Chemical composition and pharmacological activities of *Bauhinia guianensis*." *Phytotherapy Research*, 34(2), 285-295.
- Spence, R., Fatema, M. K., Ellis, S., Ahmed, Z. F., & Smith, C. (2007). Diet, growth and recruitment of wild zebrafish in Bangladesh. *Journal of Fish Biology*, 71(1), 304–309.
- Subramanian, K., Sankaramourthy, D., & Gunasekaran, M. (2018). *Toxicity* Studies Related to Medicinal Plants. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102081-4.00018-6>
- Yulianto, & Amaloyah, N. (2017). *Toksikologi Lingkungan*. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Zavitri, N. G., Syahbaniati, A. P., Primastuti, R. K., Putri, R. M., Damayanti, S., & Wibowo, I. (2023). *Toxicity* evaluation of zinc oxide nanoparticles green synthesized using papaya extract in zebrafish. *Biomedical Reports*, 19, 96. <https://doi.org/10.3892/br.2023.1678>