

Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum Sativum* L.) Terhadap Fungsi Jantung Dan Paru-Paru Pada Tikus Jantan (*Rattus Norvegicus*.)

Jennie Try Varian Laoli

*Program Studi Farmasi Klinis, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Prima Indonesia, Indonesia*

Nerly Juli Pranita Simanjuntak

*Program Studi Farmasi Klinis, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Prima Indonesia, Indonesia*

Finna Piska

*Program Studi Farmasi Klinis, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Prima Indonesia, Indonesia*

Alamat: Jl. Sampul No. 3, Kec. Medan Petisah, Medan, Indonesia, 20118

Korespondensi penulis: nerlyjulisimanjuntak24@gmail.com

Abstract. Coriander seed plant (*Coriandrum sativum*.) Apiaceae family As an alternative medicine to reduce various risk factors for heart disease including LDL cholesterol levels and high blood pressure, characterization and preparation of ethanol extract of coriander seeds (EEBK) using the maceration method was the first step in this research, followed by with subchronic toxicity testing. Subchronic toxicity testing used male rats (*Rattus Norvegicus*.) each of which was divided into 5 groups, namely control CMC Na 0.5%, EEBK doses of 100, 200, 400 and 500 mg/kg bw. In the subchronic toxicity test, the parameters observed included toxic symptoms, changes in body weight, death, as well as microscopic and macroscopic examination of organs, including hematological examination. This observation lasted for 28 days. Subchronic test data were analyzed using the Statistical Product and Service Solution with two-way ANOVA, followed by the Tukey and Kruskal-Wallis post-hoc test. Findings from the subchronic toxicity study indicated that EEBK did not have a toxic effect, because there was no significant difference in changes relative organ weight, body weight, number of mouse deaths, toxic symptoms, organ macroscopic, and hematological values were compared with the control group ($P > 0.05$).

Keywords: Coriander, Rat, Toxicity, Subchronic.

Abstrak. Tumbuhan Biji ketumbar (*Coriandrum sativum*.) famili *Apiaceae* Sebagai obat alternatif untuk mengurangi berbagai faktor risiko dari penyakit jantung termasuk kadar kolesterol LDL dan tekanan darah tinggi, Karakterisasi dan pembuatan ekstrak etanol Biji Ketumbar (EEBK) dengan metode maserasi menjadi langkah awal penelitian ini, diikuti dengan pengujian toksisitas subkronik. Pengujian toksisitas subkronik menggunakan tikus jantan (*Rattus Norvegicus*) masing-masingnya terbagi jadi 5 kelompok yakni kontrol CMC Na 0,5%, EEBK dosis

100, 200, 400 dan 500 mg/kg bb, Pada uji toksisitas subkronik, parameter yang diamati mencakup gejala toksik, perubahan berat badan, kematian, serta pemeriksaan mikroskopik dan makroskopik organ, termasuk pemeriksaan hematologi. Pengamatan ini berlangsung selama 28 hari. Data pengujian subkronik dianalisis menggunakan *Statistical Product and Service Solution* dengan *two-way* ANOVA, lalu diikuti dengan uji *post-hoc Tukey* dan *Kruskal-Wallis*. Temuan dari penelitian toksisitas subkronik mengindikasikan bahwasannya EEBK tidak memiliki efek toksik, sebab tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap perubahan berat organ relatif, berat badan, jumlah kematian tikus, gejala toksik, makroskopis organ, dan nilai hematologi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($P > 0.05$).

Kata kunci: *Ketumbar, Tikus, Toksisitas, Subkronik.*

LATAR BELAKANG

Penggunaan obat tradisional dalam upaya mempertahankan kesehatan masyarakat telah lama di ketahui. Penduduk Indonesia hingga saat ini 80% masih menggantungkan dirinya pada pengobatan tradisional. Beberapa di antaranya dari obat-obatan modern yang beredar di Indonesia berasal dari metabolit sekunder yang diisolasi dan dikembangkan dari tanaman. Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan dari tumbuhan dan sediaan cairan (galenik) atau campuran dari bahan tersebut. Obat ini secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat (BPOM RI, 2014).

Berdasarkan Gunawan & Mulyani (2021), minyak atsiri terkandung dalam biji ketumbar. Wangenstein et al. (2019) memaparkan bahwasannya biji ketumbar mengandung senyawa seperti flavonoid dan tanin yang memiliki potensi dalam penyembuhan luka. Flavonoid dikenal mempunyai aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan sifat astringen yang berfungsi amat penting pada penyembuhan luka serta mempercepat laju epitelisasi. Sementara tanin, yang juga berfungsi sebagai astringen, bisa mengecilkan pori-pori pada kulit, memiliki sifat antimikroba dan antioksidan, serta menaikkan pembentukan pembuluh *fibroblast* dan kapiler (Arun et al., 2018). Linalool, seperti yang dijelaskan oleh Sokovic et al. (2020), tidak hanya memiliki khasiat sebagai antibakteri terhadap bakteri gram positif, tetapi juga memiliki sifat antioksidan, dan efek anti jamur.

Pemberian rendaman biji ketumbar dalam penelitian Meilina et al. (2021) terbukti dapat meningkatkan kecepatan proses penyembuhan luka. Kegunaan dari biji ketumbar yang bisa mengurangi faktor terjadinya penyakit jantung, termasuk kadar kolesterol LDL dan tekanan darah tinggi, telah di dokumentasikan dalam sejumlah studi pada hewan dan tabung percobaan. Beberapa penelitian menghasilkan bahwa ketumbar bisa membantu

dalam menurunkan kolesterol, selain berperan selaku diuretik yang menolong tubuh manusia mengeliminasi natrium dan air yang berlebih, yang pada gilirannya bisa menurunkan tekanan darah. Sebuah studi menemukan bahwasannya pemberian biji ketumbar kepada tikus menghasilkan penurunan yang signifikan pada kolesterol LDL dan peningkatan pada kolesterol HDL. Sementara itu, banyak orang merasakan manfaat mengurangi asupan natrium dengan memasukkan rempah-rempah pedas dan ketumbar dalam pola makan mereka, yang dapat mendukung kesehatan jantung. Berdasarkan uraian di atas, biji ketumbar dapat dinyatakan memiliki kemungkinan sifat non-toksisitas.

Uji toksisitas ialah pengujian awal guna melakukan pengamatan suatu aktivitas farmakologis suatu senyawa. Prinsip pengujian ini adalah bahwa pengujian pada komponen yang bioaktif selalu memiliki sifat yang toksik apabila dikasihkan pada dosis yang tinggi, namun jika akan menjadi obat jika dikasihkan pada dosis rendah (Fadli, 2015). Terdapat tiga jenis uji toksisitas: akut, subkronik, dan kronik. Pengujian toksisitas subkronik secara oral dalam penelitian ini diterapkan dengan memberikan dosis secara bertingkat tiap harinya pada kelompok hewan uji, dimana satu dosis tiap kelompok selama periode 28 hari, Uji toksisitas subkronik bertujuan guna mengevaluasi ada atau tidaknya efek toksik sesudah pemaparan berulang terhadap sediaan uji pada jangka waktu yang lama (BPOM, 2014).

Tujuan penelitian ini adalah: Untuk mencari tahu efek toksik pada uji toksisitas subkronik dari ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum Sativum L*) terhadap fungsi jantung dan paru-paru pada tikus jantan. Serta, Untuk mengetahui jumlah dosis ekstrak etanol biji ketumbar (*Coriandrum Sativum L*) yang dapat menimbulkan efek toksik terhadap fungsi jantung dan paru-paru pada tikus jantan. Hipotesis Penelitian Tidak terdapat efek toksik pemberian ekstrak air biji ketumbar pada dosis rendah terhadap fungsi jantung dan paru-paru pada tikus jantan.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian

Penelitian ini mengadopsi metode eksperimental yakni metode yang dipergunakan guna melakukan pengamatan terhadap hubungan variable bebas dengan terikat. Tahapan pada penelitian mencakup pengumpulan dan pengelolaan bahan tanaman, pembuatan simplisia, karakterisasi simplisia dan ekstrak, pembuatan ekstrak etanol dari tanaman, penyiapan hewan percobaan, pembedahan, pengamatan anatomi, dan penganalisisan data memakai statistik metode *analysis of variance* (ANOVA).

Lokasi Penelitian

Penelitian ini berlangsung di Laboratorium Farmakologi Jurusan Farmasi Universitas Prima Indonesia Medan.

Waktu Penelitian

Penelitian berlangsung pada bulan desember 2023-maret 2024.

Populasi dan Sampel

Populasi

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah simplisia biji ketumbar (*Coriandrum Sativum* L) yang didapatkan di daerah kota Medan dan ekstrak biji ketumbar di daerah tanah karo, berastagi sumut

Sampel

Penelitian ini menggunakan tikus jantan berumur 2 bulan dengan berat badan diantara 100-200 g, sebanyak 25 ekor. Tikus-tikus ini didapatkan dari peternakan tikus yang ada di kota Medan.

Metode Pengumpulan Data

Penelitian ini melibatkan kelompok kontrol serta kelompok perlakuan dengan dosis yang bervariasi, yakni 100 mm/kgBB, 200 mm/kgBB, 400 mm/kgBB, dan 500 mm/kgBB. Setiap kelompok terdiri dari 5 tikus, sehingga total diperlukan 25 tikus putih. Pengamatan terhadap hewan uji dilakukan setiap minggu selama 28 hari, dengan pembedahan dilakukan pada hari ke-29.

Pengamatan Toksisitas Subkronik

Gejala toksik

Pemberian sediaan uji dilakukan secara oral tiap hari selama periode 28 hari. Observasi dilakukan 1 jam setelah pemberian sediaan uji dan berlanjut selama 2 jam. Pengamatan melibatkan identifikasi gejala-gejala toksik dan klinis, misalnya perilaku fisik seperti tremor, lemas, diare, salivasi, serta gerakan hewan yang berjalan mundur dan memakai perut.

Berat badan

Pengukuran berat badan tikus dilakukan tiap minggu selama 28 hari untuk memilih volume dosis yang tepat. Pada akhir eksperimen, perubahan berat badan tikus yang masih hidup dievaluasi sebelum mereka dikorbankan (BPOM RI, 2014).

Kematian hewan

Selama periode pemberian sediaan uji dari hari pertama hingga hari ke-28, dilakukan pengamatan terhadap kematian tikus. Tikus yang meninggal selama periode tersebut segera diotopsi untuk analisis (BPOM RI, 2014).

Berat organ relatif

Sebelum dilakukan penimbangan secara absolut, organ wajib kering dahulu menggunakan kertas penyerap dan selanjutnya bobotnya diukur. Di sisi lain untuk analisis bobot relatif (indeks organ), bobot absolut organ dibagi dengan bobot badan hewan (BPOM RI, 2014).

Pengukuran nilai hematologi

Tikus dibius dengan ketamine injeksi kemudian dibedah dan darah diambil menggunakan jarum suntik langsung dari jantung tikus sebanyak 1 ml, setelah itu dimasukkan ke dalam politube yang berisi cairan ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA), lalu darah dihomogenkan perlahan-lahan. Pengukuran darah lengkap meliputi pengukuran Red Blood Cell count / Eritrosit (RBC/ERI), Hemoglobin concentration (HGB), Mean Corpuscular Volume (MCV), Hematocrit level (HCT), Mean Corpuscular Haemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration (MCHC), Platelets count (PLT), Lymphocytes (LIM), White Blood Cell count (WBC), Eosinophils (EOS), Monocytes (MON), dan Basophils (BAS). Sampel darah diperiksa di Laboratorium Kesehatan Daerah DinKes Provinsi Sumatera Utara.

Makropatologi

Pengamatan terhadap tikus yang mati dilakukan dengan segera melakukan autopsi, (OECD, 2008). Bagian dari prosedur ini adalah mengevaluasi permukaan, visual warna, dan konsistensi organ ginjal (Anggraini, 2008; Praptiwi, 2010).

Histopatologi Organ

Tikus yang telah mati langsung diotopsi untuk pengambilan organ. Pada akhir periodean dikasihnya sediaan uji, seluruh tikus yang belum mati diotopsi. Organ jantungnya dicuci pakai natrium klorida dan selanjutnya direndam dengan larutan formaldehida 10% untuk persiapan preparat histopatologi, yang kemudian diamati menggunakan mikroskop (BPOM RI, 2014). Pemeriksaan histopatologi berlangsung sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran USU.

Analisis Data

SPSS IBM 25 (*Statistical Product and Service Solution*) digunakan untuk melakukan analisis data dengan *two-way* ANOVA, diikuti oleh uji *post-hoc* Tukey dan *Kruskal-Wallis*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi Sampel

Pemeriksaan makroskopik

Hasil pemeriksaan makroskopik biji ketumbar adalah Biji ketumbar berbentuk bulat telur dan terdapat banyak tonjolan memanjang dipermukaannya. Panjang bijinya 3–5 mm dan warnanya, bila dikeringkan, biasanya coklat, tetapi bisa juga hijau, berwarna jerami, atau putih pucat.

Pemeriksaan mikroskopik

Uji mikroskopik serbuk biji ketumbar di atas didapatkan beberapa fragmen yaitu mesokarp, serabut sklenkim mesokarp, endokarp, pembuluh kayu, epikarp bagian ujung buah dan hablur kalsium oksalat. Sedangkan fragmen spesifik dari biji ketumbar yaitu mesokarp berbentuk bulat melintangberlapis tebal dan didalamnya terdapat butir pati, serabut skelenkim dengan mesokarp berbentuk serat yang memanjang yang didalamnya terdapat mesokarp, endokarp berbentuk seperti tempurung terlihat tangensial, epikarp berbentuk lapisan bulat seperti lubang yang ditengahnya terdapat stomata (Djaja, 2017). Hal ini menunjukkan fragmen sampel sesuai dengan pustaka sehingga dapat dikatakan sampel yang dipergunakan pada penelitian ini yaitu benar biji ketumbar.

Hasil Ekstraksi

Hasil ekstraksi dari simplisia biji ketumbar sebanyak 2000 g yang dimaserasi dengan pelarut etanol 96% diperoleh hasil ekstrak kental 127,62 g.

Hasil Pengujian Toksisitas Subkronik

Setelah temuan uji pendahuluan dari EEBK, dosis untuk ujian toksisitas subkronik ditetapkan pada 100, 200, 400, dan 500 mg/kg berat badan. Pengamatan berlangsung selama 28 hari, termasuk gejala toksik, berat badan, dan kematian pada hewan, pemeriksaan hematologinya, makropatologi organ jantung, paru-paru serta mikroskopik organ jantung dan paru-paru.

Hasil pengamatan gejala toksik

Pengaruh penggunaan EEBK secara subkronik pada tikus percobaan diamati sesuai dengan panduan uji toksisitas nonklinis in vivo (BPOM, 2014) Pada tikus jantan, gejala toksik yang tercatat meliputi tremor, salivasi, diare, kelemahan, perilaku berjalan mundur, dan penggunaan perut sebagai alat gerak. Detail hasil pengamatan gejala toksik ini tercantum

dalam **Tabel 1**

Tabel 1 Hasil pengamatan gejala toksik pada hewan jantan

| Perlakuan | CMC NA 0,5% | EEBK 100 mg/kg bb | EEBK 200 mg/kg bb | EEBK 400 mg/kg bb | EEBK 500 mg/kg bb |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Tremor | - | - | - | - | - |
| Diare | - | - | - | - | - |
| Salivasi | - | - | - | - | - |
| Lemas | - | - | - | - | - |
| Perubahan Bulu dan kulit | - | - | - | - | - |
| Perubahan Mukosa mata | - | - | - | - | - |
| Jalan mundur | - | - | - | - | - |

(Olah Data, 2024)

Keterangan: (-) = tidak menunjukkan gejala toksik

Tabel 1 menunjukkan bahwasannya baik kelompok kontrol maupun kelompok uji pada dosis 100; 200; 400; dan 500 mg/kg bb tidak memperlihatkan gejala toksik seperti tremor, diare, salivasi, lemas, gerakan mundur, dan gerakan menggunakan perut. Efek samping dari suatu zat bisa terkait dengan dosis yang diberikan, Temuan ini konsisten dengan penelitian daulu yang mencatat bahwasannya tanda-tanda toksisitas pada tikus meliputi perubahan dalam aktivitas, gemetar, kelumpuhan, kelelahan, peningkatan denyut jantung, keluarnya air mata, dan kejadian kematian (Mustapa, dkk., 2018).

Hasil pengamatan kematian

Temuan pengamatan terhadap kematian hewan yang diuji toksisitas subkronik dalam kurun waktu 28 hari dilakukan pada kelompok kontrol dan kelompok uji.

Tabel 2 Jumlah tikus yang mati pada hewan jantan

| Perlakuan | Jumlah tikus | Jumlah tikus yang mati |
|-------------------|--------------|------------------------|
| CMC Na 0.5% | 5 | 0 |
| EEBK 100 mg/kg bb | 5 | 0 |
| EEBK 200 mg/kg bb | 5 | 0 |
| EEBK 400 mg/kg bb | 5 | 0 |
| EEBK 500 mg/kg bb | 5 | 0 |

Merujuk pada hasil pengamatan pada **Tabel 2** diatas selama periode pemberian sediaan uji selama 28 hari, tidak ada catatan kematian hewan yang terjadi. Temuan ini

menunjukkan bahwa penggunaan EEBK pada berbagai dosis perlakuan tidak menginduksi kematian. Berdasarkan BPOM (2014), jika pada dosis 500 mg/kg berat badan tidak terjadi efek toksik, tidak perlu meningkatkan dosis lebih lanjut, walaupun dosis yang diinginkan untuk manusia belum terpenuhi. Proses keracunan yang terjadi disebabkan oleh respon zat beracun yang berikatan dengan reseptor di dalam tubuh. Dampak toksiknya sangat serius dan berpotensi fatal, bahkan mengakibatkan kematian. Menurut BPOM RI (2022) mengenai derajat ketoksikan, bisa ditarik suatu simpulan bahwa LD50 semu dalam penelitian ini adalah 500 mg/kg BB, yang dinyatakan sebagai dosis yang tidak toksik.

Hasil pengamatan berat badan tikus

Penimbangan pada berat badan tikus berlangsung 4 hari sekali, diawali dari hari ke 0 hingga 28, dalam mengevaluasi toksisitas, parameter sensitif yang digunakan adalah gejala toksik dan perubahan berat badan. Setiap hari, hewan percobaan dipantau guna mengidentifikasi gejala toksik, sementara perubahan berat badan mereka dicatat dengan rutin (Gupta dan Bhardwaj, 2012). Setelah penelitian selesai, hewan yang masih hidup ditimbang yang lalu diotopsi sesuai dengan pedoman BPOM RI (2014). Rata-rata berat badan dari masing-masing kelompok hewan percobaan sebelumnya dan setelah pemberian ekstrak etanol biji ketumbar pada tikus jantan dicatat.

Tabel 3 Rata-rata berat badan tikus jantan

| Hari ke | Rata-rata berat badan (Mean±SD) | | | | |
|---------|---------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | CMC Na 0,5 % | EEBK100 mg/kg bb | EEBK 200 mg/kg bb | EEBK 400 mg/kg bb | EEBK 500 mg/kg bb |
| 0 | 117,80 ± | 134,20 ± | 138,80 ± | 149,60 ± | 173,40 ± |
| | 4,85 | 6,08 | 3,35 | 4,00 | 6,85 |
| 4 | 120,40 ± | 137,00 ± | 142,00 ± | 153,60 ± | 176,20 ± |
| | 5,11 | 5,74 | 3,64 | 4,22 | 6,18 |
| 8 | 123,80 ± | 140,00 ± | 145,40 ± | 156,00 ± | 179,00 ± |
| | 4,97 | 5,62 | 3,90 | 4,11 | 5,72 |
| 12 | 127,20 ± | 143,80 ± | 150,20 ± | 158,60 ± | 182,00 ± |
| | 4,71 | 5,73 | 4,88 | 3,98 | 5,90 |
| 16 | 130,40 ± | 146,60 ± | 152,60 ± | 161,00 ± | 183,80 ± |
| | 4,70 | 5,49 | 4,92 | 3,79 | 5,72 |
| 20 | 132,20 ± | 149,20 ± | 155,20 ± | 162,80 ± | 185,40 ± |
| | 4,81 | 5,60 | 4,87 | 3,66 | 5,83 |

| | | | | | |
|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 24 | 134,40 ± 4,52 | 152,20 ± 5,51 | 157,00 ± 4,91 | 165,20 ± 3,38 | 187,20 ± 5,58 |
| 28 | 137,00 ± 4,70 | 155,00 ± 5,70 | 158,60 ± 4,89 | 166,80 ± 3,30 | 189,40 ± 5,88 |

Merujuk pada temuan statistik berat badan tikus sesudah dikasih ekstrak etanol Biji Ketumbar (EEBK) yang terlihat pada **Tabel 3** di atas dimana dilakukan penganalisisan secara statistik memakai uji *one way anova* memperlihatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan setelah pemberian EEBK dengan tingkat signifikansinya ($p > 0,05$) pada tikus jantan. Hasil pengamatan pemberian EEBK selama 28 hari secara oral tidak berpengaruh terhadap perubahan berat badan tikus. Penurunan berat badan yang drastis dan cepat seringkali mengindikasikan masalah kesehatan yang serius. Asupan makanan juga memainkan peran penting dalam mengatur berat badan; semakin tinggi asupan makanan, semakin besar kemungkinan peningkatan berat badan (Ubang, et al., 2022).

Hasil pengamatan makropatologi organ

Hasil pengamatan makropatologi organ mencakup evaluasi warna, tekstur permukaan, serta konsistensi jantung dan paru-paru.

Tabel 4 Hasil pengamatan makropatologi organ jantung

| Perlakuan | Pengamatan | | |
|-------------------|------------------|-----------|-------------|
| | Warna | Permukaan | Konsistensi |
| CMC Na 0,5 % | Merah kecoklatan | Licin | kenyal |
| EEBK 100 mg/kg bb | Merah kecoklatan | Licin | kenyal |
| EEBK 200 mg/kg bb | Merah kecoklatan | Licin | kenyal |
| EEBK 400 mg/kg bb | Merah kecoklatan | Licin | kenyal |
| EEBK 500 mg/kg bb | Merah kecoklatan | Licin | kenyal |

Hasil pengamatan makroskopis pada organ jantung tikus, seperti yang tercantum dalam **Tabel 4**, menunjukkan tidak adanya perubahan warna bila dibanding dengan kontrol, serta permukaan serta konsistensi organ jantung yang terlihat normal. Temuan ini mengindikasikan bahwasannya EEBK tidak memiliki efek yang signifikan terhadap makropatologi organ jantung. Efek toksik dapat memengaruhi salah satu dari pembuluh

darah. Hasil pengamatan makropatologi organ paru-paru terdapat pada **Tabel 4**

| Perlakuan | Pengamatan | | |
|--------------------|------------|-----------|-------------|
| | Warna | Permukaan | Konsistensi |
| CMC Na 0,5 % | Merah Muda | Licin | Kenyal |
| EEBK 50 mg/kg bb | Merah Muda | Licin | Kenyal |
| EEBK 250 mg/kg bb | Merah Muda | Licin | Kenyal |
| EEBK 500 mg/kg bb | Merah Muda | Licin | Kenyal |
| EEBK 1000 mg/kg bb | Merah Muda | Licin | Kenyal |

Merujuk pada pengamatan makroskopik organ paru-paru di kelompok kontrol dan kelompok uji dengan dosis 100, 200, 400 mg/kg bb, 500 mg/kg bb, Permukaan serta konsistensi organ paru-paru tetap dalam kondisi normal, dengan warna merah muda, permukaan yang halus, dan konsistensi yang kenyal. Perubahan

warna jadi salah satu indikator adanya efek toksik yang menyediakan wawasan tentang keparahan toksisitas zat uji terhadap organ yang dituju. Konsep ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hasana et al. (2019)

Pengamatan berat organ relatif

Analisis data menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan signifikan dalam rasio berat organ relatif, termasuk organ jantung dan paru-paru, antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak etanol biji ketumbar tidak memiliki dampak yang signifikan terhadap perbandingan berat organ dengan berat badan hewan.

Tabel 5 Hasil rata-rata berat organ relative hewan jantan

| Parameter | Parameter biokimia darah uji toksisitas subkronik (Mean \pm SD) | | | | |
|-----------|---|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | CMC Na 0,5 % | EEBK100 mg/kg bb | EEBK 200 mg/kg bb | EEBK 400 mg/kg bb | EEBK 500 mg/kg bb |
| Jantung | 0,34 \pm 0,01 | 0,34 \pm 0,01 | 0,35 \pm 0,01 | 0,35 \pm 0,02 | 0,34 \pm 0,01 |
| Paru-paru | 0,35 \pm 0,01 | 0,48 \pm 0,01 | 0,43 \pm 0,02 | 0,43 \pm 0,03 | 0,45 \pm 0,02 |

Berdasarkan **Tabel 5** Analisis statistik dengan metode *Two Way* ANOVA diikuti oleh uji *Post Hoc Tukey* HSD menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan signifikan dalam berat relatif organ jantung dan paru-paru antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mendapat EEBK pada tikus jantan. Hasil signifikansi adalah $p = 0,937$ untuk organ jantung dan $p = 0,025$ untuk paru-paru, dengan nilai $p > 0,05$ pada kedua organ tersebut.

Pengamatan parameter hematologi darah tikus

Sampel darah diambil pada akhir hari ke-28 perlakuan. Parameter hematologi pada tikus yang diberlakukan uji toksisitas subkronis EEBK yaitu Hemoglobin (HB), *RedBlood Cells* (RBC), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), Hematocrit (HCT), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), Platelet (PLT), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC), Neutrophils(NEU), Eosinophils (EOS), *White Blood Cells* (WBC), *Monocytes* (MON), Lymphocytes (LIM).

Table 6. Parameter biokimia darah uji toksisitas subkronik

| Parameter | Parameter biokimia darah uji toksisitas subkronik (Mean±SD) | | | | |
|-----------|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | CMC Na 0,5 % | EEBK100 mg/kg bb | EEBK 200 mg/kg bb | EEBK 400 mg/kg bb | EEBK 500 mg/kg bb |
| WBC | 7,01 ± 0,51 | 7,62 ± 0,56 | 8,08 ± 0,44 | 8,16 ± 0,65 | 8,92 ± 0,65 |
| RBC | 8,33 ± 0,47 | 8,54 ± 0,28 | 8,10 ± 0,51 | 7,37 ± 0,77 | 7,47 ± 0,69 |
| PLT | 876,80 ± 63,80 | 871,60 ± 88,55 | 777,20 ± 43,76 | 839,00 ± 77,87 | 833,60 ± 64,29 |
| HB | 15,38 ± 0,69 | 15,10 ± 0,98 | 14,79 ± 0,61 | 15,08 ± 0,53 | 16,22 ± 0,65 |
| HCT | 47,14 ± 2,13 | 42,99 ± 2,31 | 48,27 ± 1,69 | 49,27 ± 2,35 | 43,97 ± 1,03 |
| MCH | 17,18 ± 1,12 | 17,94 ± 0,61 | 17,20 ± 0,50 | 15,08 ± 1,28 | 17,00 ± 1,27 |
| MCV | 53,25 ± 0,82 | 55,42 ± 1,13 | 54,76 ± 1,00 | 57,16 ± 1,63 | 56,32 ± 1,25 |
| MCHC | 33,60 ± 0,78 | 34,76 ± 1,05 | 34,66 ± 1,23 | 35,54 ± 1,26 | 35,42 ± 1,26 |
| EOS | 7,98 ± 4,26 | 3,46 ± 0,46 | 3,38 ± 0,67 | 3,48 ± 0,77 | 4,08 ± 0,81 |
| MON | 2,04 ± 0,28 | 3,04 ± 0,28 | 2,42 ± 0,37 | 2,86 ± 0,47 | 2,24 ± 0,06 |
| BAS | 0,47 ± 0,10 | 0,34 ± 0,03 | 0,42 ± 0,07 | 0,36 ± 0,04 | 0,32± 0,04 |

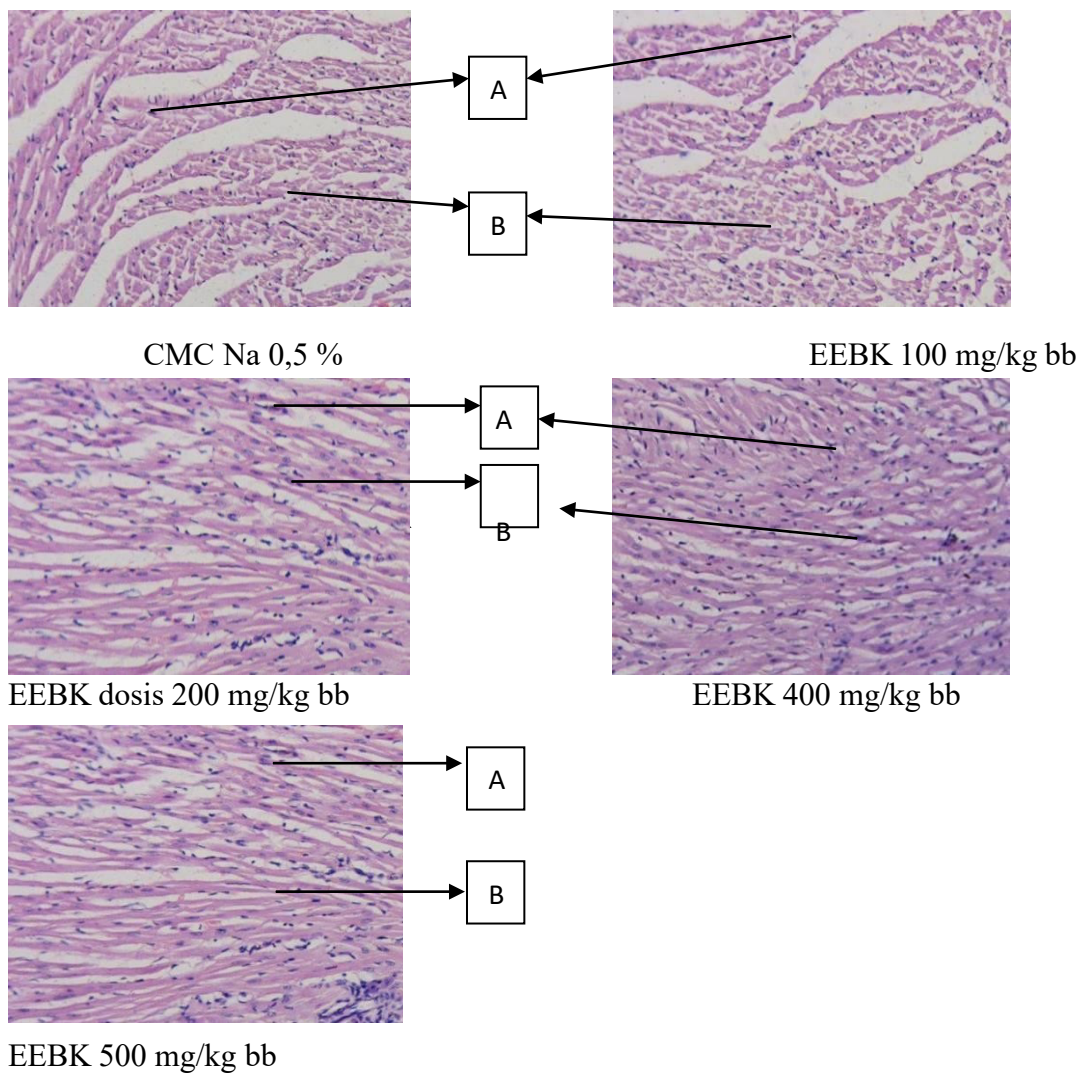
| | | | | | |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| LIM | 67,54 ± 4,92 | 57,62 ± 3,31 | 68,50 ± 6,35 | 66,14 ± 5,76 | 63,24 ± 4,68 |
| NEU | 28,58 ± 2,43 | 25,10 ± 2,81 | 29,12 ± 2,22 | 33,56 ± 3,28 | 30,28 ± 2,60 |

Berdasarkan **Tabel 6** Metode Two Way Anova yang digunakan untuk menganalisis hasil pengukuran hematologi tikus, lalu selanjutnya dengan *Post Hoc Test* berupa uji *Tuckey* HSD pada hewan jantan, menunjukkan tidak terdapat perbedaan terlalu signifikan diantara kelompok kontrol dengan kelompok uji ($p > 0,05$), dengan tiap-tiap nilai signifikansinya untuk WBC $p = 0,239$ ($p > 0,05$); RBC $p = 0,531$ ($p > 0,05$); PLT $p = 0,855$ ($p > 0,05$); HB $p = 0,673$ ($p > 0,05$); HCT $p = 0,147$ ($p > 0,05$); MCH $p = 0,380$ ($p > 0,05$); MCV $p = 0,226$ ($p > 0,05$); MCHC $p = 0,760$ ($p > 0,05$); EOS $p = 0,444$ ($p > 0,05$); MON $p = 0,196$ ($p > 0,05$); BAS $p = 0,509$ ($p > 0,05$); LIM $p = 0,580$ ($p > 0,05$); NEU $p = 0,311$ ($p > 0,05$). Bisa ditarik suatu simpulan bahwa EEDP tidak berpengaruh terhadap nilai hematologinya uji hewan baik di kelompok kontrol maupun kelompok uji hewan. Temuan ini berkesinambungan dengan studi oleh Sarto (2014) menunjukkan bahwa nilai hematologi sangat bersifat spesifik dan tidak dapat digeneralisir, dipengaruhi oleh kondisi geografis, seperti lokasi, iklim, suhu, kelembaban, ketinggian, dan pencahayaan.

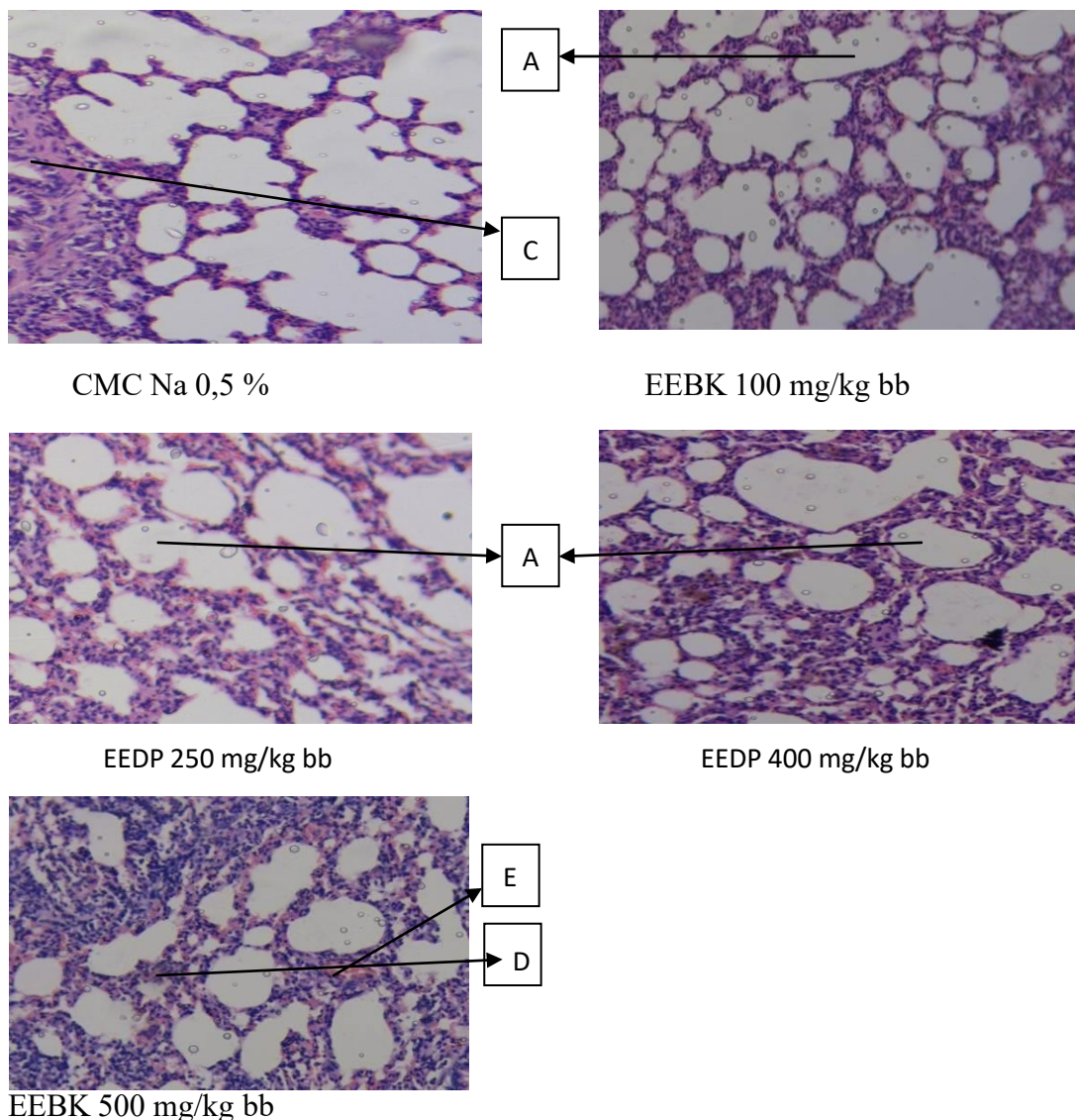
Penelitian tentang efek toksik jangka panjang pemberian sediaan menunjukkan bahwasannya sejumlah parameter hematologi darah tidak menunjukkan pola yang konsisten diantara kenaikan dosis dan perubahan parameter hematologi serta waktu terjadinya pengukuran. Pola yang inkonsisten ini sepertinya diakibatkan oleh variasi kecil di antara hewan coba pada satu kelompok, sehingga tidak bisa disimpulkan bahwasannya sampel uji memiliki efek toksik pada parameter yang dimaksudkan (Ningsih, 2017).

Hasil Pengamatan Gambaran Mikroskopik Organ

Untuk menunjukkan tingkat kerusakan sel-sel setelah pemberian EEBK selama 28 hari pada hewan uji, dilakukan pengamatan mikroskopis pada jaringan organ jantung serta paru-paru. Pada **Gambar 1** sampai **Gambar 2** ditunjukkan hasil gambaran mikroskopis pada jaringan organ tikus yang jantan juga betina



Gambar 1 Hasil pengamatan mikroskopik organ jantung tikus jantan Keterangan: A. Miosit Normal, B. Miofibril normal,



Gambar 2 Hasil pengamatan mikroskopik organ paru-paru tikus jantan. Keterangan: A. Alveolus B. Bronkus C. Bronkiolus D. infiltrasi radang E. Kongesti

Berdasarkan hasil pengamatan mikroskopis jaringan jantung, pada kelompok kontrol, dosis 100,200,400mg/kg bb dan 500mg/kg bb mikroskopis jantung masih kelihatan normal, bisa ditarik suatu simpulan bahwasannya pemberian EEBK tidak mempengaruhi jaringan jantung. Pengamatan jaringan paru-paru pada kelompok kontrol, EEBK dosis 100,200 dan 400 mg/kg bb masih kelihatan normal, tidak terjadi infiltrasi sel yang radang, lalu udem juga kongesti tetapi pada kelompok dengan dosis 500mg/kg bb, kelihatan terjadinya infiltrasi sel radang dan kongesti. Adanya infiltrasi sel radang membuktikan terdapat respon system pertahanan pada tubuh pada agen yang masuk.

Reaksi fisiologis tubuh terhadap segala jenis kerusakan jaringan adalah peradangan (Sijid *et al.*, 2020). Berata *et al.* (2020) menyatakan bahwa respon peradangan mirip dengan

reaksi imun, di mana biasanya berlangsung bersamaan dengan cedera atau infeksi pada jaringan. Hal ini disinyali dengan masuknya sel-sel pertahanan pada tubuh ke jaringan yang teridentifikasi cedera guna menghambat kehancuran dan memperkencang proses penyembuhan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan Yaitu Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum*) terdapat efek toksisitas subkronik pada fungsi organ paru-paru tikus jantan (*Rattus Norvegicus*) sedangkan pada organ jantung tidak terdapat efek toksisitas subkronik. Terdapat efek toksik pada tikus dengan ekstrak etanol biji ketumbar pada kelompok 5 dengan dosis 500 mg/kg bb. pada organ paru-paru diperoleh hasil bahwa menimbulkan efek toksik yang ditunjukkan dengan hasil mikroskopik pada organ paru-paru menimbulkan kongesti tapi keadaan ini sifatnya *reversibel*.

Saran Yaitu Mengacu pada temuan dan simpulannya diberikan saran supaya penelitian berikutnya dilakukan pengujian lebih lanjut meneliti toksisitas kronis dari ekstrak etanol biji ketumbar, dan dilakukan pengembangan farmasetik dengan membuat kedalam bentuk sediaan.

DAFTAR REFERENSI

- Anggraini, D.R. (2008), Gambaran Makroskopis Dan Mikroskopis Hati Ginjal Mencit Akibat Pemberian Plumbum Asetat, Universitas Sumatera Utara.
- Arun, M., Satish, S. & Anima, P. (2018). Herbal Boon for Wounds. Volume 5(2):1-12
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). (2022). “Peraturan BPOM Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara in Vivo.”
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2014a), Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 12 Tahun 2014 Tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional, Indonesia.
- Djaja, D., 2017. Buku Panduan Farmakognosi. Laporan : Stikes Al-Irsyad Al- Islamiyah Cilacap.
- Fadli, M.Y. (2015), Uji Toksisitas Ekstrak Etanoldaun Sambung Nyawa {*Gynuraprocumbens* (Lour.) Merr} Terhadap Gambaran Histopatologis Lambung Pada Tikus Galur Spraguedawley, Universitas Lampung.
- Gunawan, D & Mulyani, S. (2021). Ilmu Obat Alam (Farmakognosi). Jakarta: Penebar Swadaya.
- Hasana, A. N., Sitasiwi, A. J., and Isdadiyanto, S.(2019). “Hepatosomatik Indeks dan Diameter Hepatosit Mencit (*Mus Musculus L.*) Betina Setelah Paparan Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* Juss.).” *Pro-Life* 6(1):1. doi:10.33541/pro-life.v6i1.931.

- Herdiani N, Putri EBP. 2018. Gambaran histopatologi paru-paru tikus wistar setelah diberi paparan asap rokok. *Medical and Health Science Journal*. 2 (2): 7-14.
- Huljani, M. And Ahsanunnisa, R. (2019) ‘Pemanfaatan Ekstrak Buah Ketumbar (*Coriandrum Sativum* L.) Sebagai Larvasida Nabati Nyamuk *Aedes Aegypti*’, In Prosiding Seminar Nasional Sains Dan Teknologi.
- Intan Mariam, T. (2015) ‘Efektifitas Ekstrak Biji Ketumbar 3% Sebagai Obat Kumur Terhadap Akumulasi Plak Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Usu Angkatan 2011’.
- Iswara, R. D. Et Al. (2018) ‘Isolasi Bakteri *Vibrio Cholerae* Pada Udang Vaname (*Litopenaeus Vannamei*) Terhadap Antibakteri Biji Ketumbar (*Coriandrum Sativum*) Rheza’, 7(2).
- Junqueira, L.C. and Carneiro, J. (2016), *Histologi Dasar Teks Dan Atlas*, EGC, Jakarta.
- Lehrstuhl, F., D. Frohne., H.R., K. Hiller., 2009. *PDR For Herbal Medicines 4rd Edition*. Medpharm GmbH Scientific Publishers, Germany.
- Lu, F.C. (2010), *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, Dan Penilaian Resiko.*, 2nd ed., UI Press, Jakarta.
- Meilina R., Rosdiana E, Rezeki S, Faradhiba M. (2021). Pemanfaatan Biji Ketumbar sebagai Salah Satu Pilihan Pengobatan Luka. *Jurnal Pengabdian Masyarakat (Kesehatan)*, Vol. 3 No. 2.
- Mustapa, M. A., Toluli, T. S., and Mooduto, A. M. (2018). “Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD50 Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Menggunakan Metode Thompson-Weil.” *Frontiers: Jurnal sains dan Teknologi* 1. doi: 10.36412/frontiers/001035e1/april201801.10
- Ningsih, S., Agustini, K. and Damayanti, R. (2017), “Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Ekstrak Daun *Uncaria gambir* dan *Caesalpinia sappan*”, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, Vol. 7, doi: 10.22435/jki.v7i1.5690.34-45.
- Ray, R. 2017. *Manfaat Ajaib Ketumbar & Merica - Seri Apotek Dapur Ed 1*.
- Sepriani, O., Nurhamidah And Handayani, D. (2020) ‘Potensi Ekstrak Tumbuhan Andaliman (*Zanthoxylum Acanthopodium* Dc.) Sebagai Antibakteri *Staphylococcus Aureus*’, *Jurnal Pendidikan Dan Ilmu Kimia*, 4(2), Pp. 133– 139.
- Sokovic M, et al. (2020). Antifungal Activity of the Essential Oils and Components Vitro and In Vivo On Experimentally Induced Dermatmycoses at Rats. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 7, pp. 959-966
- Sugiyono, 2013, *Metodelogi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif Dan R&D*. (Bandung: ALFABETA)
- Ubang, F., Siregar, V. O., and Herman, H. (2022). “Efek Toksik Pemberian Ekstrak Etanol

- Daun Mekai (*Albertisia Papuana* Becc.) Terhadap Mencit: Toxic Effects of Mekai (*Albertisia Papuana* Becc.) Leaf Ethanol Extract on Mice.” Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences 16:49–57. doi:10.25026/mpc.v16i1.672.
- Wangensteen, H., Samuelsen, A.B., dan Malterud, K.E. (2019). Antioxidant activity in extracts from coriander. *Food Chemistry*, 88: 293.
- Yulia, M., Anggraini, R. And Farizal, F. (2020) ‘Uji Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Metanol Buah Ketumbar (*Coriandrum Sativum* Linn) Terhadap *Artemia Salina* Leach Dengan Uji Bslt (Brine Shrimp Lethality Test)’, *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2(3), Pp. 137–146.
- Yulianty., 2015. Efek Ekstrak Biji Ketumbar (*Coriandrum sativum* L.) Terhadap Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus* L.) Diabetik Aloksan. Program Studi Biologi FMIPA.Samarinda: Universitas Mulawarman.