

**UJI KETOKSIKAN AKUT DAN PENGARUH PEMBERIAN
IMUNOMODULATOR SIRUP “MMPK” TERHADAP NILAI LEUKOSIT
DAN ERITROSIT TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

**ACUTE TOXICITY TEST AND THE EFFECT OF ADMINISTRATION
IMMUNOMODULATOR SYRUP “MMPK” ON LEUKOCYTE AND
ERYTHROCYTE VALUES IN SPRAGUE DAWLEY RATS**

Mohammad Yogy Saptian Kurniawan
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
Jl. Prof.Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta 55164
Email: mohammad1800023011@webmail.uad.ac.id
Cp : 082230366727

ABSTRAK

Imunomodulator sirup “MMPK” merupakan sediaan imunomodulator sirup yang sedang dikembangkan dan mengandung bahan alami, yaitu minyak biji jinten hitam, madu, pegagan dan kelor. Secara empiris masing-masing bahan diketahui memiliki manfaat sebagai penguat sistem kekebalan tubuh atau imunomodulator. Dari manfaat masing-masing bahan belum diketahui keamanan apabila dikombinasikan di dalam suatu sediaan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah pemberian imunomodulator sirup “MMPK” memberikan efek toksik secara akut dan mengetahui pengaruh dari pemberian imunomodulator sirup “MMPK” terhadap nilai leukosit dan eritrosit tikus Sprague Dawley (SD).

Metode yang digunakan adalah dua puluh ekor tikus SD dibagi 4 kelompok, 1 kelompok normal dan 3 kelompok dosis (90, 450, 2200 mg/kg BB). Data dianalisis menggunakan SPSS 22.0, menggunakan uji statistik *one way* ANOVA. Jika hasil data signifikan kurang dari 0,05 pada uji ANOVA akan dilanjutkan uji Post-Hoc LSD, data yang tidak terdistribusi normal diuji dengan statistik non parametrik Kruskal-Wallis dan dilanjut dengan uji Mann-Whitney.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak adanya efek toksik dari sediaan imunomodulator sirup “MMPK” karena tidak ada hewan uji yang mati pada pengamatan LD₅₀ dan pemberian sediaan imunomodulator sirup “MMPK” tidak memberikan perubahan yang signifikan terhadap jumlah leukosit dan eritrosit pada tikus karena hasil uji statistik menunjukkan nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$).

Kesimpulan penelitian ini adalah pemberian sediaan imunomodulator sirup “MMPK” dengan variasi 3 kelompok dosis (90, 450 dan 2200 mg/kg BB) tidak memberikan efek toksik dan tidak memberikan perubahan yang signifikan terhadap jumlah leukosit dan eritrosit tikus SD.

Kata Kunci : Imunomodulator sirup MMPK, LD₅₀, Leukosit, Eritrosit

ABSTRACT

Immunomodulator syrup "MMPK" is an immunomodulatory syrup preparation that is being developed and contains natural ingredients, namely black cumin seed oil, honey, gotu kola and moringa. Empirically, each ingredient is known to have benefits as an immune system booster or immunomodulator. From the benefits of each ingredient, it is not known that the safety when combined in a preparation. The purpose of this study was to determine whether the administration of the "MMPK" syrup immunomodulator had an acute toxic effect and to determine the effect of the "MMPK" syrup immunomodulator on the leukocyte and erythrocyte values of Sprague Dawley rats.

The method used was twenty SD rats divided by 4 group, 1 normal group and 3 dose groups (90, 450 and 2200 mg/kg BB). Immunomodulator Syrup "MMPK" was given to test animals and sampling was carried out on the day 14. Data were analyzed programmatically using SPSS 22.0, using statistical tests One way ANOVA. If the results of significant data are less than 0.05 in the ANOVA test, the LSD Post-Hoc test will be continued, data that is not normally distributed is tested with the non-parametric Kruskal-Wallis statistic and followed by the Mann-Whitney test.

The results showed that there was no toxic effect from the "MMPK" syrup immunomodulator because no test animals died at the LD₅₀ observation with a variation of 3 dose groups (90, 450 and 2200 mg/kgBB) and Administration of "MMPK" syrup immunomodulator did not give a significant change to the number of leukocytes and erythrocytes in rats because the statistical test results showed a significance value of more than 0.05 ($p > 0.05$).

The results of this study concluded that the administration of "MMPK" syrup immunomodulator with variations in 3 dose groups (90, 450 and 2200 mg/kgBB) did not have a toxic effect and did not provide a significant change in leukocyte count and erythrocytes.

Keywords: *Immunomodulator of MMPK syrup, LD₅₀ Leukocytes, Erythrocytes*

PENDAHULUAN

Bahan-bahan alami sebagai pengobatan alternatif baru-baru ini semakin populer dan cenderung meningkat penggunaannya. Salah satu manfaatnya adalah sebagai imunomodulator. Imunomodulator merupakan zat yang bisa berinteraksi dengan sistem kekebalan untuk meningkatkan atau menekan beberapa aspek dari respon imun. Sistem kekebalan tubuh penting dalam mempertahankan tubuh terhadap penyakit infeksi yang diakibatkan oleh suatu virus atau bakteri. Sistem kekebalan memiliki fungsi pada alergi, penyakit autoimun, dan transplantasi organ (Meisyayati *et al.*, 2016).

Bahan alami yang secara empiris diketahui bermanfaat sebagai *immune booster* atau modulator imun antara lain madu, minyak jinten hitam, pegagan dan kelor. Madu adalah pemanis alami yang biasa digunakan dalam minuman kesehatan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Minyak jinten hitam bertindak sebagai *booster* atau imunomodulator sistem kekebalan tubuh. Minyak jinten hitam mengandung thymoquinone dan telah terbukti memiliki efek anti-inflamasi, imunomodulator, antioksidan dan hepatoprotektif. Ekstrak pegagan digunakan sebagai antioksidan, agen anti-penuaan, imunostimulan dan agen saraf. Kelor telah terbukti memiliki antioksidan, kardioprotektif, penurun lipid, hipoglikemik, pelindung ginjal, dan efek imunomodulator (Akrom *et al.*, 2021).

Beberapa penelitian telah dilakukan mengenai pemanfaatan bahan herbal sebagai imunomodulator, salah satu penelitian mengenai uji imunomodulator dengan bahan herbal adalah penelitian Zikriah, (2014) dimana pemberian ekstrak etanol jinten hitam dengan dosis 125 mg/kgBB, dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB dapat mempengaruhi jumlah total leukosit dalam darah secara bermakna.

Penelitian lain mengenai pemanfaatan bahan herbal sebagai penguat sistem kekebalan atau imunomodulator adalah penelitian Afriwardi *et al.*, (2021) dimana pemberian ekstrak pegagan dengan dosis 10 mg/kgBB, 50 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB dapat meningkatkan jumlah leukosit dan persentase leukosit pada segmen limfosit dan neutrofil mencit putih jantan.

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian terhadap obat imunomodulator yang sedang dikembangkan dengan 4 komposisi bahan herbal yaitu kombinasi madu, MBJH, pegagan, dan kelor (MMPK). Pada penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah sediaan dengan kombinasi bahan herbal yang sedang dikembangkan ini memiliki sifat hematotoksik atau tidak. Sudah banyak dilakukan penelitian terhadap efek tanaman herbal pada darah, namun tidak banyak yang sudah melakukan penelitian terhadap kombinasi tanaman herbal, sehingga ada kemungkinan terjadinya hematotoksik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian imunomodulator sirup “MMPK” memberikan efek toksik secara akut pada tikus Sprague Dawley (SD) dan untuk mengetahui apakah pemberian imunomodulator sirup “MMPK” memberikan pengaruh terhadap perubahan nilai leukosit dan nilai eritrosit tikus Sprague Dawley (SD), maka diharapkan dapat menjadi acuan tingkat keamanan sediaan imunomodulator sirup “MMPK”.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian experimental memberikan perlakuan terhadap tikus Sprague Dawley (SD) di laboratorium dengan sediaan uji. Sediaan uji dibagi dalam 3 peringkat dosis yaitu 90, 450 dan 2200 mg/kgBB.

Alat dan Bahan

Sampel yang digunakan adalah Imunomodulator Sirup “MMPK” yang di atur dosisnya menjadi 3 yaitu dosis 90, 450, 2200 mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan sebanyak 20 ekor tikus Sprague Dawley (SD) yang akan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok normal, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari sediaan imunomodulator sirup “MMPK”, tikus Sprague Dawley (SD) jantan sebagai hewan uji, makanan hewan uji, aquadest. Sedangkan alat yang digunakan adalah *Glassware*, Jarum oral,

Mikropipet Pengaduk elektrik, Sentrifugasi, Tabung Effendorf, Tabung sentrifuge, Timbangan gram, *Hematology Analyzer Sysmex KX-21*.

Jalannya Penelitian

1. Pembagian Kelompok Hewan Uji

Hewan uji dipilih berdasarkan umur, jenis kelamin, berat badan, kesehatan dan daya tahan tubuh. Hewan percobaan siap diuji setelah seminggu karantina. Dua puluh ekor tikus SD jantan (umur 12 minggu dengan berat 100 gram) dibagi secara acak menjadi empat kelompok yang masing-masing terdiri dari lima ekor tikus.

Tabel 1. Pembagian kelompok hewan uji

Kelompok	N	Hari	
		1	14
Kelompok Normal	5	VX	X 
Dosis 1	5	VX	X 
Dosis 2	5	VX	X 
Dosis 3	5	VX	X 

Keterangan :

X : Pengamatan kondisi klinis hewan uji

V : Pemberian sampel MMPK dan pengamatan kondisi klinis

 : Pengambilan sampel darah

Sebelum perlakuan, setiap kelompok tikus dipuasakan sambil minum minum (*ad libitum*) selama 3-4 jam. Setelah dipuasakan, hewan uji ditimbang, kemudian sirup “MMPK” diberikan secara oral pada masing-masing hewan uji dengan dosis yang sesuai. Satu kelompok digunakan sebagai kontrol normal.

Untuk kontrol normal, tikus menerima minuman normal. Setelah pemberian hewan uji, hewan uji tidak diberi makan (maupun minum) selama 1-2 jam, setelah itu hewan uji diberikan pakan *ad libitum*. Hewan uji diamati setiap 30 menit untuk tanda-tanda toksisitas dan kondisi klinis hewan uji selama 4 jam pertama, dan penelitian dilanjutkan selama 24 jam. Observasi hari berikutnya sampai tanggal 14 meliputi observasi keadaan umum, penampilan dan keadaan klinis.

2. Pengamatan Kondisi Klinis Hewan Uji dan Nilai LD₅₀

Pada penelitian ini bertujuan untuk melihat efek pemberian sediaan imunomodulator sirup “MMPK” terhadap nilai nilai leukosit dan eritrosit pada tikus dengan metode uji ketoksikan akut. Oleh karena itu dilakukan pula pengamatan LD₅₀ serta kondisi klinis hewan uji sebagai data sekunder yang nantinya digunakan dalam penentuan apakah sediaan imunomodulator sirup “MMPK” dengan dosis tertentu bersifat toksik atau tidak dan dapat melanjutkan penelitian. Pengamatan kondisi klinis hewan uji dilakukan selama 24 jam pertama dengan interval waktu 4 jam sekali lalu dilanjutkan hingga hari ke-14 dengan pengamatan satu kali dalam sehari. Pengamatan kondisi klinis hewan uji meliputi bulu dan kulit, mata, ekskresi dan juga tingkah laku aneh seperti konvulsi, letargi dan tremor. Lalu dilanjutkan dengan melihat nilai LD₅₀. Uji toksisitas akut LD₅₀ diperlukan untuk menguji keamanan penggunaannya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek toksik dari dosis tunggal ekstrak ini pada hewan laboratorium selama 24 jam. Pada penelitian ini durasi untuk pengamatan nilai LD₅₀ dilakukan selama 14 hari. Hal ini dimaksudkan untuk melihat apakah kombinasi dari senyawa ini memberikan efek terhadap fisiologis hewan uji setelah pemberian lebih dari 24 jam.

3. Pemeriksaan Darah

Darah dialirkan dari satu celah kapiler yang ada di antara dua elektroda (internal dan external). Selanjutnya sinar laser akan lewat melalui celah kapiler

tersebut sehingga akan menghasilkan impuls listrik yang selanjutnya diterima oleh detektor dan perangkat penghitung.

Cara Kerja :

- a) Nyalakan alat
- b) Sampel diputar secara perlahan dan dibolak-balik sampai gumpalan dan endapan sel darah sudah tidak ada (homogen)
- c) Selanjutnya letakkan pada *Aspiration Probe* bagian bawah, sampai ujung *Probe* menyentuh dasar tabung
- d) Kemudian tekan *Start*
- e) Jika ada bunyi *Beep* segera tarik tabung sampel dari probe

Analisis Data

Data di analisis secara terprogram menggunakan SPSS 25.0, menggunakan Shapiro-Wilk untuk mengetahui normalitas distribusi data. Apabila data terdistribusi normal dan variasi terdistribusi homogen maka dilanjutkan uji statistik *One way ANOVA*. Jika hasil data signifikan kurang dari 0,05 pada uji ANOVA akan dilanjutkan uji Post-Hoc LSD, data yang tidak terdistribusi normal di uji dengan statistic non parametric Kruskal-Wallis dan dilanjut dengan uji Mann-Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diuji efek imunomodulator sirup yang mengandung empat formulasi herbal yaitu madu, minyak habbatussauda, pegagan dan kelor (MMPK), terhadap leukosit dan eritrosit. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilaksanakan di laboratorium dengan menggunakan hewan uji tikus Sprague Dawley (SD). Dua puluh (20) ekor tikus jantan dipilih berdasarkan kriteria inklusi jenis kelamin, umur, berat badan, kesehatan dan stres. Hewan uji dikarantina selama seminggu kemudian disiapkan untuk percobaan. Sediaan uji imunomodulator sirup dibagi menjadi 3 taraf dosis yaitu 90, 450 dan 2200 mg/kg.

Pengaruh Terhadap Berat Badan Tikus SD

Pada penelitian ini informasi diperoleh berdasarkan pengamatan berat badan hewan uji coba. Data yang diperoleh yaitu:

Tabel 2. Pengamatan Rata-Rata Berat Badan Tikus

KELOMPOK	Rata-rata Berat Badan tikus $\pm$ SD (gram)					W = Wt - W0 (gram)
	Hari ke-0 (W0)	Hari ke-3	Hari ke-6	Hari ke-9	Hari ke- 14 (Wt)	
Normal	251.4 $\pm$ 14.79	272.6 $\pm$ 14.89	284.4 $\pm$ 15.66	295.8 $\pm$ 16.46	297.4 $\pm$ 17.74	46
Dosis 90 mg/kgBB	255.8 $\pm$ 11,34	269.2 $\pm$ 7.5	279.8 $\pm$ 8.98	294.4 $\pm$ 9.44	290.8 $\pm$ 8.43	35
Dosis 450 mg/kgBB	277.2 $\pm$ 20.14	292.6 $\pm$ 23.62	300.2 $\pm$ 18.56	314.6 $\pm$ 20.00	313.8 $\pm$ 21.04	36.6
Dosis 2200 mg/kgBB	250.4 $\pm$ 14.51	263.2 $\pm$ 11.322	282.2 $\pm$ 12.15	290.6 $\pm$ 13.10	289.2 $\pm$ 13.98	38.8

Bobot badan hewan uji ditimbang setiap 3 hari sekali sebelum pemberian ekstrak. Berdasarkan Tabel 2, bobot badan tikus pada kelompok normal, dosis 90, 450 dan 2200 mg/kgBB memberikan rata-rata bobot badan tikus yang bobot tubuhnya bertambah, dan terlihat bahwa berat badan tikus bertambah pada setiap pengamatan. Pada pengamatan hari ke-0 dan ke-3 terdapat perbedaan yang signifikan karena masing-masing nilai signifikansi $< 0,05$ ($P < 0,05$), sedangkan pengamatan hari ke-6, hari ke-9 dan hari ke-14 tidak ada perbedaan yang signifikan karena masing-masing nilai signifikansi $> 0,05$ ($P > 0,05$). Perubahan berat badan yang signifikan adalah indikator yang paling mudah dikenali dan indikator utama toksisitas sampel uji tertentu. Ada beberapa hal yang mempengaruhi kenaikan ataupun penurunan berat badan hewan uji, beberapa hal yang mempengaruhi

kenaikan dan penurunan berat badan hewan uji dapat berupa faktor internal yang berupa bertambahnya umur hewan uji dan bertambahnya masa sel pada hewan uji seiring berjalan nya masa pertumbuhan hewan uji. Adapun faktor eksternal berupa treatment yang dapat menyebabkan stress pada hewan uji sehingga dapat menyebabkan turunnya berat badan pada hewan uji.

Kenaikan berat badan yang dialami oleh hewan uji bukan spesifik dikarenakan pemberian dari sediaan imunomodulator sirup “MMPK” hal ini ditandai dengan kontrol normal yang tidak diberikan sediaan imunomodulator sirup “MMPK” pun mengalami kenaikan berat badan. Pada kontrol hewan uji yang diberikan intervensi dengan pemberian sediaan imunomodulator sirup “MMPK” terlihat kenaikan dan penurunan berat badan yang lebih tidak stabil.

Pengamatan Terhadap Gejala Fisiologis Hewan Uji dan Nilai LD₅₀

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan gejala fisiologis terhadap hewan uji setelah pemberian sediaan imunomodulator sirup “MMPK” dengan waktu pengamatan 4 jam pertama hingga hari ke 14.

Tabel 3. Pengamatan Ketoksikan Pada Kondisi Klinis Hewan Uji

Pengamatan Toksisitas Terhadap Gejala Klinis Hewan Uji				
Gejala Klinis	Waktu Pengamatan			
	4 jam	24 jam	7 hari	14 hari
Bulu dan kulit	(-)	(-)	(-)	(-)
Mata	Normal	Normal	Normal	Normal
Konvulsi	(-)	(-)	(-)	(-)
Letargi	(-)	(-)	(-)	(-)
Tremor	(-)	(-)	(-)	(-)
Diare	(-)	(-)	(-)	(-)
Kematian	(-)	(-)	(-)	(-)

Keterangan :

(-) : tidak ada gejala klinis

(+) : ada gejala klinis

Normal : tidak ada kelainan

Tidak normal : ada kelainan

Selain bobot tikus, tanda klinis juga dikenali dengan pengamatan gejala seperti perubahan kulit dan bulu, mata, konvulsi (kejang), letargi (kelemahan), tremor (gemetar atau gerakan tidak terkendali), diare, dan kematian. Pada Tabel 3, tanda-tanda toksisitas diamati pada semua kelompok perlakuan setiap 4 jam selama 24 jam pertama. Pemantauan gejala toksik meliputi ada/tidaknya perubahan kulit dan bulu, mata, konvulsi (kejang), letargi (kelemahan), tremor (gemetar atau gerakan tidak sadar), diare dan kematian pada tikus setelah pemberian imunomodulator sirup "MMPK". Pengamatan ini dilanjutkan sampai hari ke-14 untuk menentukan apakah gejala klinis muncul lebih dari 24 jam setelah pemberian dosis. Pengamatan gejala toksisitas setelah menelan sirup imunomodulator "MMPK" pada tikus SD jantan tidak mengungkapkan gejala toksisitas tanpa perubahan kulit dan kapiler, kejang, kelemahan, tremor, diare dan kematian pada tikus yang termasuk dalam kelompok perlakuan yang berbeda. dan kelompok kontrol. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah sirup imunomodulator oral "MMPK" memiliki efek toksik.

Pada penelitian ini juga dilakukan uji LD₅₀ sebagai data sekunder untuk mengetahui toksisitas akut imunomodulator sirup "MMPK". Imunomodulator mengandung kombinasi bahan aktif dari minyak jintan hitam, madu, pegagan dan kelor. Pada uji LD₅₀, imunomodulator sirup "MMPK" oral diberikan pada masing-masing kelompok dengan dosis yang berbeda yaitu 3 dosis dan 1 kelompok normal, sedangkan kelompok normal tidak mendapat perlakuan. Hewan uji diamati setiap 4 jam selama 24 jam pertama disertai dengan pengamatan gejala klinis pada masing-masing kelompok hewan uji. Pengamatan ini dilanjutkan sampai hari ke-14 untuk menentukan apakah ada gejala klinis yang timbul pada 24 jam pemberian dosis. Berdasarkan pemeriksaan uji nilai LD₅₀, tidak ada hewan coba yang mati.

Tabel 4. Jumlah Kematian dan Kondisi Umum Hewan Uji

Jumlah Kematian dan Kondisi Umum Hewan Uji			
Kelompok	Jumlah Hewan Uji	Kematian	Gejala Klinis
Kontrol Normal	5	0	Hewan uji beraktifitas sebagaimana biasanya, Tidak ada tanda-tanda toksisitas yang diamati
Dosis 90 mg/kgBB	5	0	Hewan uji beraktifitas sebagaimana biasanya, Tidak ada tanda-tanda toksisitas yang diamati
Dosis 450 mg/kgBB	5	0	Hewan uji beraktifitas sebagaimana biasanya, Tidak ada tanda-tanda toksisitas yang diamati
Dosis 2200 mg/kgBB	5	0	Hewan uji beraktifitas sebagaimana biasanya, Tidak ada tanda-tanda toksisitas yang diamati

Penetapan Jumlah Leukosit dan Eritrosit

Pada penelitian ini dilakukan penetapan jumlah leukosit untuk melihat apakah terjadi pengaruh atau perubahan nilai leukosit setelah dilakukan pemberian sediaan imunomodulator sirup “MMPK”. Pemeriksaan nilai leukosit pada penelitian ini menggunakan sampel berupa darah tikus Sprague Dawley (SD). Penentuan leukosit dan eritrosit dihitung dengan menggunakan *Hematology Analyzer Sysmex KX-21*.

Berdasarkan hasil penetapan jumlah leukosit pada hewan uji setiap perlakuan dapat diketahui jumlah leukosit pada tikus SD. Jumlah leukosit pada setiap perlakuan seperti pada Tabel 5.

Tabel 5. Jumlah leukosit pada tikus Sprague Dawley (SD)

Kelompok	Jumlah Leukosit pada Tikus (sel/UL darah)
Kontrol Normal	$8.96 \times 10^3 \pm 3,0394$
Dosis 90 mg/kgBB	$10.36 \times 10^3 \pm 0,9633$
Dosis 450 mg/kgBB	$8.8 \times 10^3 \pm 1,9570$
Dosis 2200 mg/kgBB	$9.74 \times 10^3 \pm 1,9743$

Dari hasil tabel 5 diketahui bahwa secara umum rata-rata jumlah leukosit pada setiap perlakuan umumnya ada dalam kisaran normal. Jumlah leukosit normal pada tikus yaitu sekitar $(2,0-10,0) \times 10^3$ sel/ μ l. Namun pada hasil tersebut terdapat kenaikan dan penurunan jumlah leukosit dan ada beberapa tikus yang mengalami kenaikan jumlah leukosit melebihi jumlah leukosit normal, akan tetapi rata-rata jumlah leukosit masih dalam kisaran normal walaupun terdapat perubahan jumlah leukosit pada hewan uji setelah dilakukan pemberian sediaan imunomodulator sirup.

Tabel 6. Jumlah eritrosit pada tikus Sprague Dawley (SD)

Kelompok	Jumlah Eritrosit pada Tikus (sel/UL darah)
Kontrol Normal	$8.42 \times 10^6 \pm 0,4130$
Dosis 90 mg/kgBB	$8.38 \times 10^6 \pm 0,4077$
Dosis 450 mg/kgBB	$8.68 \times 10^6 \pm 0,5088$
Dosis 2200 mg/kgBB	$8.97 \times 10^6 \pm 0,3713$

Dapat dilihat hasil pada tabel 6, bahwa terdapat sedikit perubahan jumlah sel darah merah (eritrosit) pada hewan uji setelah dilakukan pemberian sediaan imunomodulator sirup. Kisaran normal jumlah sel darah merah pada tikus yaitu sekitar $(7,0-11,0) \times 10^6$ sel/ μ l. Sehingga dapat dikatakan bahwa hasil rata-rata eritrosit masih berada di kisaran normal. Untuk menentukan apakah perubahan yang terjadi pada jumlah sel darah putih dan sel darah merah signifikan, analisis data akan dilakukan dengan menggunakan SPSS.

Pengaruh Pemberian Sediaan Imunomodulator Sirup “MMPK” Terhadap Nilai Leukosit dan Eritrosit

Leukosit (*white blood cell*) dan eritrosit (*red blood cell*) merupakan komponen darah yang melakukan tugas dan fungsi yang sangat penting dalam tubuh. Leukosit bertindak sebagai imunitas tubuh melawan virus dan bakteri dengan memproduksi antibodi yang mematikan (Yuniwarti, 2015).

Dua jenis kelainan sel darah putih dapat terjadi misalnya seperti leukositosis dan leukopenia. Leukositosis terjadi akibat meningkatnya jumlah sel darah putih, sedangkan leukopenia terjadi akibat menurunnya jumlah sel darah putih (Wijayanti, 2017). Manifestasi klinis leukositosis adalah demam, berat badan turun, lelah, gatal

serta ruam di kulit dan hilangnya nafsu makan. Sedangkan manifestasi klinis leukopenia adalah demam, diare, memar dan bitnik-bintik merah pada kulit.

Eritrosit (*red blood cell*) berfungsi mengikat O₂, membawa O₂ dari paru-paru menuju jaringan, membawa CO₂ dari jaringan menuju paru-paru, dan menghembuskan nafas melalui saluran udara (Syiafuddin, 2010).

Kelainan jumlah sel darah merah, yaitu anemia dan polisitemia, dapat terjadi. Polisitemia terjadi akibat meningkatnya jumlah sel darah merah (eritrosit), sedangkan anemia terjadi akibat menurunnya jumlah sel darah merah (eritrosit) (Oktriana, 2011). Manifestasi klinis polisitemia adalah mudah lelah, susah bernapas, gangguan penglihatan, gatal pada kulit dan diare (Riswan et al., 2020). Sedangkan manifestasi klinis anemia adalah badan lesu serta cepat lelah dan mata berkunang-kunang (Pradiyadnya, 2017).

Berdasarkan hasil penetapan nilai leukosit dan eritrosit berturut-turut pada tabel 5 dan 6 dilakukan analisis normalitas dan homogenitas menggunakan *one way ANOVA* menggunakan SPSS. Analisis normalitas menguji data untuk menentukan apakah residual terdistribusi normal atau tidak. Analisis normalitas memiliki dua parameter yaitu Kolmogorov-Smimov dan Shapiro-Wilk. Parameter analisis yang digunakan dalam pengujian ini adalah Shapiro-wilk karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 ($N < 50$).

Uji normalitas parametrik Shapiro-Wilk menentukan bahwa data terdistribusi normal jika nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$). Dari urutan tersebut dapat disimpulkan bahwa data untuk pengujian ini terdistribusi normal karena nilai signifikansi $> 0,05$ ($p > 0,005$).

Analisis homogenitas merupakan analisis statistik yang berfungsi sebagai petunjuk apakah dua atau lebih kumpulan data sampel berasal dari populasi dengan variasi yang sama. Uji homogenitas menampilkan data terdistribusi normal jika nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$). Penentuan ini dapat disimpulkan bahwa data uji homogenitas terdistribusi normal karena nilai signifikansi $> 0,05$ ($p > 0,005$). Setelah uji normalitas dan homogenitas berdistribusi normal, dilanjutkan dengan analisis ANOVA.

Uji analisis ANOVA berarti analisis varians. Ini adalah analisis statistik yang meneliti perbedaan antara kelompok atau perlakuan. Berdasarkan hasil analisis ANOVA, nilai signifikansi leukosit dan eritrosit adalah 0,633 dan 0,155. Dengan nilai signifikansi $> 0,05$ sehingga disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada jumlah leukosit dan eritrosit setelah pemberian imunomodulator sirup "MMPK" pada hewan uji.

Dapat dikatakan karena tidak terjadi perubahan yang bermakna atau signifikan maka pemberian dari sediaan imunomodulator sirup "MMPK" ini tidak bersifat toksik pada leukosit dan eritrosit. Pada pengembangan sediaan imunomodulator sirup "MMPK" ini memang diharapkan tidak memberikan perubahan yang signifikan terhadap nilai leukosit dan eritrosit, hal ini dikarenakan hewan uji yang digunakan adalah hewan uji normal. Apabila terjadi perubahan yang sangat signifikan pada hewan uji dalam kondisi normal maka dapat dikatakan sediaan imunomodulator sirup "MMPK" bersifat toksik didalam darah terutama pada leukosit dan eritrosit.

KESIMPULAN

Pemberian sediaan imunomodulator sirup "MMPK" dengan 3 variasi dosis (90, 450 dan 2200mg/kgBB) menunjukkan tidak ada efek dan gejala toksik secara akut dan tidak memberikan perubahan bermakna/signifikan terhadap nilai leukosit dan eritrosit pada hewan uji karena nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$)

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah dan karunia-Nya serta tak lupa Shalawat dan salam selalu tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada: Prof. Dr. dr., Akrom, M.Kes selaku dosen pembimbing dan seluruh pihak yang terlibat yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan berguna bagi dunia kefarmasian. Aamiin

***Uji Ketoksikan Akut Dan Pengaruh Pemberian
Imunomodulator Sirup “MMPK” Terhadap Nilai
Leukosit Dan Eritrosit Tikus Sprague Dawley***

Mohammad Yogy Saptian K.

DAFTAR PUSTAKA

Afriwardi, Fitri, A., Husni, E., Badriyya, E., & Aldi, Y. (2021). *Immunostimulant activity*

of pegagan embun herbs extract (Hydrocotyle sibthorpioides Lam.) with carbon clearance method towards male white mice. Pharmacognosy Journal, 13(6), 1472–1477. <https://doi.org/10.5530/PJ.2021.13.187>

Ahmad, A. A. (2015). Pengaruh Pemberian Seduhan Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam) Terhadap Jumlah Leukosit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan. *Journal of Nutrition College, 4(4)*, 593–598. <https://doi.org/10.14710/jnc.v4i4.10167>

Akrom, A., Hidayati, T., & Setianto, A. B. (2021). Akut Dan Sub.

Aminah, S., Ramdhan, T., & Yanis, M. (2015). Syarifah Aminah et. al. : Kandungan Nutrisi dan Sifat Fungsional Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*). *Buletin Pertanian Perkotaan, 5(30)*, 35–44.

BPOM RI. (2022). *Peraturan BPOM Nomor 10 Tahun 2022. 490.*

Meisyayati, S., Apriyanto, W., & Rikmasari, Y. (2016). Efek Imunomodulator Jus Herbal Kombinasi Bawang Putih, Jahe Merah, Jeruk Nipis, Cuka Apel Dan Madu Terhadap Mencit Putih Jantan. *Farmasi Bakti, 1(2)*, 59–66.

Meutia, S. (2020). Gambaran Nilai Hematologi Mencit Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai.

Oktriana, N. H. N. (2011). Toksisitas Pemberian Berulang Infusa Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb.) Pada Tikus Jantan Galur *Sprague-Dawley* Tinjauan Terhadap Parameter Hematologis. 55–60.

Pradiyadnya, I. A. M. S. & I. W. R. (2017). Anemia Defisiensi Besi. *Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, 1202005126, 1–30.*

Priyanto, T. (2015). Uji Imunomodulator Polisakarida Hasil Ekstraksi Dari Jinten Hitam Terhadap Total Leukosit, Jumlah Limfosit Dan Monosit, Serta *Interleukin-1 β* Pada Mencit *BALB/C*.

- Riswan, M., Oetama, R. A., & Muhsin, M. (2020). Polisitemia vera; aspek klinis dan tatalaksana terbaru. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(2). <https://doi.org/10.24815/jks.v20i2.18507>
- Wijayanti, F. (2017). Leukositosis. Doctoral Dissertation, Universitas Muhammadiyah Semarang, 8–26. [http://repository.unimus.ac.id/1034/3/BAB II.pdf](http://repository.unimus.ac.id/1034/3/BAB%20II.pdf)
- Zikriah. (2014). Uji imunomodulator ekstrak etanol jinten hitam (*Nigella sativa L.*) Terhadap Jumlah Total Leukosit, Persentase Limfosit, Persentase Monosit dan Kadar *Interleukin-1 β* Pada Mencit *BALB/c*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Zuraidawati, Darmawi, & Sugito. (2019). Jumlah Leukosit dan Eritrosit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang di beri Ekstrak Etanol Bunga Sirsak (*Annona muricata L.*). Prosiding Seminar Nasional Biotik, 588–593.