

**UJI TOKSISITAS AKUT DARI EKSTRAK KULIT BUAH RAMBUTAN
(*Nepheliumlappaceum* L.) YANG BERPOTENSI SEBAGAI OBAT HERBAL
ANTIDIABETES**

Muhtadi¹⁾, Haryoto¹⁾, Tanti Azizah Sujono²⁾, dan Andi Suhendi¹⁾

¹⁾Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta,

²⁾Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta,
Jalan A. Yani Tromol Pos I Pabelan Kartasura, Surakarta 57102, Indonesia

Email : muhtadi@ums.ac.id atau pmuhtadi@gmail.com

Abstract

*The acutotoxicitytesting have been conducted in the male and female rats SD strain of rambutan (*Nepheliumlappaceum* L.) fruit peel extract. The testing had been done by providing with a dose ranked as follows: the first dose; 0mg/kgBW, dose II; 400mg/kgBW, dose III; 1,400mg/kgBW, IV doses; 4,900mg/kgBW, and the dosage of V; 17,150mg/kgBW for 14 days. Then it had been observed clinical symptoms that happened, changed in body weight per week and defect on vital organs, namely: the liver, kidneys, stomach, intestines, spleen, heart and lungs. The results of this study was concluded that the highest dose of up to 17,150mg/kgBW of the extract, safety and proved to be not toxic to the female and male rats SD strain.*

Keywords : *The acutotoxicitytesting; rambutan fruit peel extract; the female and male rats SD strain.*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara megabiodiversity dalam hal kekayaan hayati di dunia. Wilayah hutan tropika Indonesia memiliki keanekaragaman hayati tertinggi ke-2 di dunia setelah Brasil. Dari 40.000 jenis flora yang ada di dunia sebanyak 30.000 jenis dijumpai di Indonesia dan 940 jenis di antaranya diketahui berkhasiat sebagai obat yang telah dipergunakan dalam pengobatan tradisional secara turun-temurun oleh berbagai etnis di Indonesia. Jumlah tumbuhan obat tersebut meliputi sekitar 90% dari jumlah tumbuhan obat yang terdapat di kawasan Asia (Depkes, 2010).

Namun, kerusakan hutan (*deforestasi*) menjadi ancaman bagi keberadaan kekayaan hayati di Indonesia. Menurut data yang dikeluarkan oleh Departemen Kehutanan, laju deforestasi periode 2003-2006 mencapai 1,17 juta hektar pertahun. Dari total luas hutan di Indonesia yang mencapai 180 juta hektar, menurut Menteri Kehutanan Zulkifli Hasan sebanyak 21 persen atau setara dengan 26 juta hektar hutan telah dijarah dan 'musnah'. Kerusakan hutan tentu disertai dengan punahnya beberapa spesies tumbuhan obat Indonesia, yang sangat bermanfaat dalam pengobatan dan perawatan kesehatan masyarakat.

Padahal perkembangan penyakit pada kehidupan manusia, baik penyakit menular maupun tidak menular (degeneratif) semakin beragam dan berjalan relatif cepat. Pada beberapa tahun terakhir muncul adanya fenomena, berbagai penyakit yang "baru", seperti SARS, Chikungunya, Lupus, Flu burung, penyakit kanker yang semakin beragam dll. Oleh karena itu, dituntut pemikiran dan usaha untuk mendapatkan cara pengobatan dan penemuan obat yang dapat membantu penyembuhan penyakit-penyakit "baru" tersebut, dengan memanfaatkan bahan-bahan alami yang bersumber dari lingkungan sendiri.

Salah satu usaha dan pemikiran untuk memanfaatkan bahan alami yang banyak diperoleh dari lingkungan sekitar sebagai bahan obat herbal, adalah dengan memanfaatkan kulit buah dari tumbuhan asli Indonesia. Selama ini, sebagian besar masyarakat masih menganggap kulit dan biji buah sebagai sampah atau limbah, yang tidak bermanfaat dan bernilai guna lagi. Padahal secara kimiawi, diketahui bahwa *biodiversity* adalah *chemical diversity*.

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Tim peneliti terhadap beberapa sampah atau limbah yang berasal dari kulit dan biji buah tumbuhan asli Indonesia, yaitu rambutan, kelengkeng, jeruk

manis dan durian memiliki aktivitas farmakologi yang potensial pada uji pendahuluan.

Sejak tahun 1980 WHO menyarankan pengujian dan pemanfaatan tumbuhan obat yang secara empiris terbukti memiliki efek hipoglikemia, untuk pengobatan diabetes karena obat sintetis/kimia terbukti kurang aman untuk penggunaan jangka panjang (Kumar et al. 2005). Hasil penelitian pendahuluan terhadap beberapa kulit dan biji buah, terbukti bahwa fraksi etil asetat dari kulit dan biji kelengkeng memiliki aktivitas antioksidan cukup tinggi pada uji DPPH dengan nilai $IC_{50} = 9,23 \mu\text{g/ml}$, dengan vitamin E sebagai pembanding ($IC_{50} = 8,88 \mu\text{g/ml}$) (Annida, 2011). Fraksi etil asetat kulit buah rambutan memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dibandingkan dengan vitamin E dengan nilai $IC_{50} = 4,29 \mu\text{g/mL}$, sedangkan vitamin E sebesar $8,48 \mu\text{g/mL}$ (Khasanah, 2011). Ekstrak etanol 50% kulit jeruk manis mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dan *E. coli* multiresisten dengan nilai Kadar Bunuh Minimal (KBM) masing-masing 6% dan 8%, dan memiliki efek toksik terhadap *Artemia salina* Leach dengan nilai $LC_{50} 77,19 \mu\text{g/mL}$ (Wijiastuti, 2011). Ekstrak etanol, fraksi kloroform dan etil asetat dari kulit buah durian memiliki aktivitas antioksidan cukup tinggi dengan nilai IC_{50} secara berturut-turut adalah 61,57; 32,49 dan 17,13 $\mu\text{g/mL}$, kadar fenoliknya (GAE) 71,75; 113,93 dan 150,03 mg/g sampel dan kadar flavonoidnya (RE) 64,82; 211,15 dan 212,67 mg/g sampel (Batubara, 2011).

Berdasarkan hasil uji *in vitro*, bahwa ekstrak etanol kulit buah durian (Roongpisuthipong et al., 1991) dan rambutan (Manaharan et al., 2012) memiliki aktivitas antihiperlikemia. Ekstrak etanol dari kulit dalam dan luar buah durian memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (Muhtadi et al., 2014) dan bersifat antiproliferative (Haruenkit et al., 2010). Kandungan senyawa-senyawa polifenol dan flavonoid dalam ekstrak kulit buah durian, diduga dapat menghambat penumpukan lemak, bersifat antioksidan dan menurunkan kadar kolesterol dalam darah secara *in vivo* pada tikus Wistar yang diuji (Leontowicz et al., 2011). Kulit buah rambutan mengandung senyawa-senyawa

flavonoid, tannin dan saponin (Dalimartha, 2003), dijelaskan bahwa ekstra kulit buah rambutan mengandung epigallocatechin-3-gallate (Palanisamy et al., 2011), yang dilaporkan memiliki aktivitas antihiperlikemia (Waltner-Law et al., 2002) dan juga antioksidan (Tabata et al., 2008). Ekstrak etanol kulit buah rambutan diketahui memiliki aktivitas lebih besar dibandingkan vitamin E sebagai antioksidan pada uji radikal bebas dengan metode (Tamimiy, 2006; Muhtadi et al., 2015). Haruenkit et al. (2010) menjelaskan senyawa polifenol, flavonoid, flavonol, tannin dan asam askorbat pada ekstrak kulit buah rambutan yang berperan sebagai antioksidan.

Tulisan ini merupakan hasil penelitian lanjutan dari uji sebelumnya yang meliputi uji praklinik *in vitro*, *in vivo* dan standarisasi ekstrak. Pada penelitian ini akan dilaporkan hasil uji keamanan dari uji toksisitas akut. Uji toksisitas akut dilakukan dengan menggunakan parameter LD_{50} untuk mendapatkan dosis penggunaan yang aman dari ekstrak kulit buah rambutan yang berpotensi sebagai bahan obat herbal antidiabetes.

METODE PENELITIAN

Penelitian diawali dengan uji pendahuluan, yaitu membagi tikus dalam 4 kelompok dengan masing-masing 5 ekor tikus untuk mendapatkan kisaran LD_{50} -nya. Setelah didapatkan hasil kisaran LD_{50} , dilakukan uji definitif untuk menentukan LD_{50} . Caranya sebagai berikut: tikus dikelompokkan menjadi 4 dengan masing-masing kelompok 5 ekor. Kemudian ditimbang. Berdasar hasil uji pendahuluan ditentukan 4 peringkat dosis pada masing-masing kelompok.

Masing-masing kelompok diberi ekstrak kulit buah rambutan, dengan konsentrasi sesuai peringkat dosisnya secara intraperitoneal. Sesaat setelah diberi pajanan obat, maka dilakukan pengamatan hewan uji tersebut selama 14 hari yang meliputi:

- a. Gejala klinis (perilaku, gerakan, kepekaan terhadap rangsang, ukuran pupil, pernafasan, vulva, kelenjar mama, konjungtiva, kelopak mata, bola mata, diare, dan keadaan umum)
- b. Perubahan berat badan.
- c. Jumlah hewan yang mati masing masing kelompok.
- d. Histopatologi organ hati, ginjal, lambung, jantung, paru, usus dan limfa (Loomis, 1978).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peringkat Dosis Ekstrak Uji

Peringkat dosis uji toksisitas akut dari ekstrak kulit buah rambutan, dibagi menjadi 5 (lima) seri dosis untuk masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus jantan dan 5 ekor tikus betina galur SD. Peringkat dosis tersebut adalah:

- Dosis I : 0 mg/KgBB (kontrol negatif)
- Dosis II : 400 mg/KgBB
- Dosis III : 1.400 mg/KgBB
- Dosis IV : 4.900 mg/KgBB
- Dosis V : 17.150 mg/KgBB

Tabel 1. Persentase Kematian Tikus Wistar Jantan Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Buah Rambutan selama 24 jam

| Kelompok Perlakuan | Dosis (mg/kg BB) | Jumlah Hewan uji | | % hewan uji | |
|--------------------|------------------|------------------|------|-------------|------|
| | | Hidup | Mati | Hidup | Mati |
| I | 0 | 5 | - | 100 | - |
| II | 400 | 5 | - | 100 | - |
| III | 1.400 | 5 | - | 100 | - |
| IV | 4.900 | 5 | - | 100 | - |
| V | 17.150 | 5 | - | 100 | - |

Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa sampai dosis tertinggi tepat pada batas volume maksimum yang boleh diberikan pada tikus wistar jantan tidak ada yang mati, kematian baru terjadi pada 2 tikus pada hari kedua pengamatan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa dosis 17150 mg/KgBB tidak menyebabkan kematian pada pejanan 24 jam dan dosis tersebut termasuk kategori praktis tidak toksik, sehingga walaupun ada 2 hewan uji yang mati setelah hari kedua, dosis

tersebut ditetapkan sebagai dosis LD₅₀ semu.

Tabel 2. Persentase Kematian Tikus Wistar Betina Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Buah Rambutan selama 24 jam

| Kelompok Perlakuan | Dosis (mg/kg BB) | Jumlah Hewan uji | | % hewan uji | |
|--------------------|------------------|------------------|------|-------------|------|
| | | Hidup | Mati | Hidup | Mati |
| I | 0 | 5 | - | 100 | - |
| II | 400 | 5 | - | 100 | - |
| III | 1.400 | 5 | - | 100 | - |
| IV | 4.900 | 5 | - | 100 | - |
| V | 17.150 | 5 | - | 100 | - |

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa sampai dosis tertinggi tikus wistar betina tidak ada satupun yang mati, ada 1 ekor yang mati pada hari kedua pengamatan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa dosis 17150 mg/KgBB tidak menyebabkan kematian pada pejanan 24 jam dan dosis tersebut termasuk kategori praktis tidak toksik.

Pengamatan Kualitatif Gejala Klinis Dan Berat Badan

Pengamatan gejala klinik yang dilakukan meliputi: aktivitas gerak, kejang, reflek kornea, muntah, perilaku, dan reflek badan. Hasil pengamatan untuk tikus betina dan jantan terlihat pada Tabel 3. Hasil pengamatan secara umum dan bersifat kualitatif tidak ada perubahan yang signifikan antara sebelum perlakuan dan 14 hari setelah perlakuan. Hal ini berarti bahwa pemberian kelima peringkat dosis dari ekstrak kulit buah rambutan tidak menyebabkan timbulnya gejala-gejala toksik selama penelitian berlangsung.

Tikus jantan dan betina pada kelompok dosis ekstrak kulit buah rambutan dosis 4900 dan 17150 mg/kgBB (Tabel 3) menunjukkan gejala toksik pada hewan uji, setelah perlakuan mata tikus agak sayu. Gejala klinis lainnya yang mengalami kenaikan adalah gelisah dan frekuensi muntah untuk dosis 17150 mg/KgBB agak sering terjadi sedangkan pada kelompok dosis lainnya tidak.

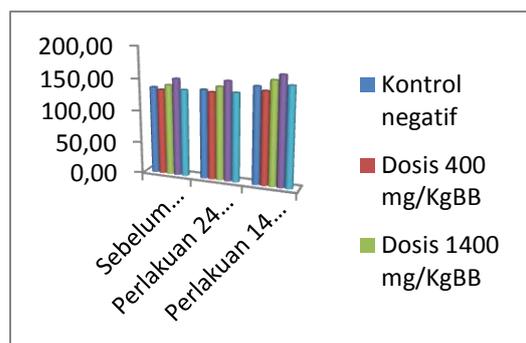
Tabel 2- Hasil Pengamatan Gejala Klinik Tikus Betina dan Jantan Akibat Pemberian Sediaan Uji Selama 14 Hari

| Kelompok Perlakuan | Dosis Sediaan Uji | Jumlah Hewan Uji | Gejala Toksik yang Timbul |
|--------------------|-------------------|------------------|---|
| I | 0 mg/kgBB | 10 | aktif |
| II | 400 mg/kgBB | 10 | aktif, agresif terhadap peneliti |
| III | 1.400 mg/kgBB | 10 | Aktif, agresif terhadap peneliti, ada beberapa bulunya mudah rontok dan sedikit berdiri |
| IV | 4.900 mg/kgBB | 10 | Mata tikus agak sayu, bulu berdiri, perilaku semakin aktif, agresif terhadap peneliti, vokalisasi, ada beberapa tikus bulunya mudah rontok, sebagian ada yang muntah. |
| V | 17.150 mg/kgBB | 10 | Mata tikus agak sayu, bulu berdiri, ada beberapa tikus bulunya mudah rontok, perilaku pasif bermalas-malasan ada juga beberapa yang aktif dan feses agak lembek dan sebagian ada yang muntah dengan frekuensi yang cukup sering |

Jumlah dan 14 hari menunjukkan bahwa semua kelompok tikus jantan perlakuan mengalami peningkatan berat badan. Berdasarkan hal tersebut maka diasumsikan bahwa pemberian ekstrak dan kulit buah Rambutan tidak mempengaruhi nafsu makan (Gambar 1).

Tabel 4. Data penimbangan Berat Badan Tikus Wistar Jantan Sebelum dan Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Buah Rambutan

| Kelompok Perlakuan | Dosis (mg/kg BB) | Berat Badan Tikus (g) | | |
|--------------------|------------------|-----------------------|----------------|-----------------|
| | | Sebelum | Setelah 24 jam | Setelah 14 Hari |
| I | 0 | 136,04 | 138,08 | 149,22 |
| II | 400 | 132,74 | 135,28 | 143,20 |
| III | 1.400 | 140,96 | 144,40 | 159,86 |
| IV | 4.900 | 151,58 | 153,80 | 168,38 |
| V | 17.150 | 135,20 | 137,13 | 153,74 |

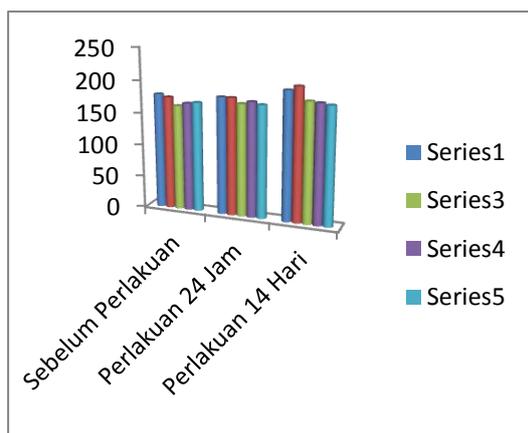


Gambar 1. Grafik Bar Berat Badan Tikus Jantan Sebelum dan Setelah Perlakuan Dengan Ekstrak kulit Buah Rambutan

Pengamatan yang dilakukan selama 24 jam dan 14 hari menunjukkan bahwa semua kelompok tikus berina perlakuan mengalami peningkatan berat badan. Berdasarkan hal tersebut maka diasumsikan bahwa pemberian ekstrak dan kulit buah Rambutan tidak mempengaruhi nafsu makan (Gambar 2).

Tabel 4. Data penimbangan Berat Badan Tikus Wistar Betina Sebelum dan Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Buah Rambutan

| Kelompok Perlakuan | Dosis (mg/kg BB) | Berat Badan Tikus (g) | | |
|--------------------|------------------|-----------------------|----------------|-----------------|
| | | Sebelum | Setelah 24 jam | Setelah 14 Hari |
| I | 0 | 136,04 | 138,08 | 149,22 |
| II | 400 | 132,74 | 135,28 | 143,20 |
| III | 1.400 | 140,96 | 144,40 | 159,86 |
| IV | 4.900 | 151,58 | 153,80 | 168,38 |
| V | 17.150 | 135,20 | 137,13 | 153,74 |

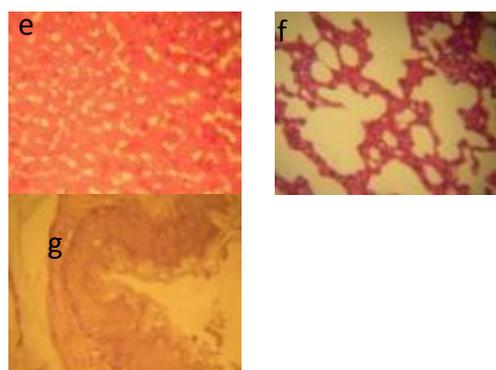
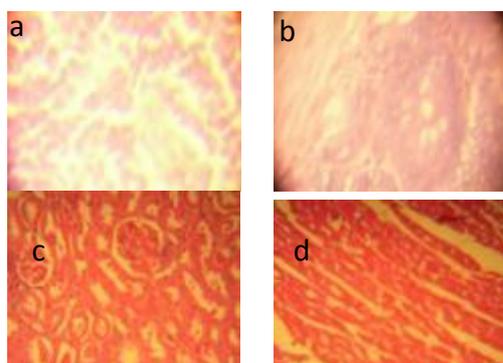


Gambar 2. Grafik Bar Berat Badan Tikus Betina Sebelum dan Setelah Perlakuan Dengan Ekstrak kulit Buah Rambutan

Pengamatan Histopatologi Organ

Hasil pengamatan secara makroskopik terhadap organ-organ vital diantaranya jantung, paru-paru, ginjal, hati, lambung, usus dan limfa tidak menunjukkan adanya perubahan-perubahan yang menandakan terjadinya efek toksik terhadap organ. Hal ini dapat membuktikan bahwa kombinasi ekstrak meniran, tempuyung dan jinten hitam dengan dosis tertinggi secara teknis dapat diberikan secara oral yaitu 17.150 mg/kgBB belum menimbulkan efek toksik terhadap tikus putih galur SD.

Hasil pengamatan mikroskopik juga menunjukkan sel-sel organ masih normal, tidak menunjukkan adanya tanda kerusakan sel-sel organ. Beberapa foto hasil histologi organ dapat dilihat di bawah ini:



Gambar 3- hasil histologi organ tikus setelah 14 hari pengamatan

Keterangan: a. Limfa, b. Usus, c. Ginjal, d. Jantung, e. Hati, f. Paru-paru dan g. Lambung

SIMPULAN

Berdasarkan hasil uji toksisitas akut selama 14 hari pemberian ekstrak kulit buah rambutan, terbukti tidak menimbulkan efek toksik pada hewan uji dengan LD₅₀ semu hingga dosis 17150 mg/kgBB.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (Ditlitambas) Dirjen DIKTI atas pendanaan penelitian ini melalui hibah Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi (PUPT).

REFERENSI

Annida, R., 2011, Korelasi Aktivitas Antioksidan Dengan Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Kulit dan Biji Kelengkeng Total (Euphorbia longana Lour. Steud) Beserta Fraksi-Fraksinya, Skripsi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Batubara, R. W., 2011, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Durian (*Durio zibethinus* Murr) Lokal dan Fraksi-Fraksinya Dengan Metode DPPH Serta Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Totalnya, Skripsi, Surakarta, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Dalimartha, S., 2003, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid 2, Jakarta, Puspa Swara.

- Depkes, 2005, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*, Jakarta, Departemen Kesehatan RI.
- Haruenkeit, R., Poovarodom, S., Vearasilp, S., *et al.*, 2010, Comparison of Bioactive Compounds, Antioxidant and Antiproliferative Activities of Mon Thong Durian During Ripening, *Food Chemistry*, **118(3)**, 540-547.
- Khasanah, A.N., 2011, Uji Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Ekstrak Etanol, Fraksi-Fraksinya Dari Kulit Buah Dan Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Serta Penetapan Kadar Fenolik Dan Flavonoid Totalnya, Skripsi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Kumar, E. K., Ramesh, A., and Kasiviswanath, R., 2005, Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of *Gmelina asiatica* Linn. in Normal and in Alloxan Induced Diabetic Rats, *Biol. Pharm. Bull.* **28(4)**, 729-732.
- Leontowicz, H., Maria, L., Iwona, J., *et al.*, 2011, Positive Effects of Durian Fruit At Different Stages of Longan (*Dimocarpus longan*) Ripening On The Hearts and Livers of Rats Fed Diets High in Cholesterol, *European Journal of Integrative Medicine*, **3**, 169-181.
- Loomis, T., 1978. *Essential of Toxicology*, 3rd edition, Lea & Febrieger, Philadelphia.
- Manaharan, T., Palanisamy, U. D., and Ming, C. H., 2012, Tropical Plant Extracts as Potential Antihyperglycemic Agents, *Molecules* **17(5)**, 5915-5923.
- Muhtadi, Haryoto, Sujono, T.A., Suhendi, A., Yen, K.H., 2014, Antioxidant and Chemical Constituents of Some Indonesian Fruit Peels, *Medicinal Plants – International Journal of Phytomedicines and Related Industries*, **6(1)**, 43-46.
- Muhtadi, Primarianti, A.P., Sujono, T.A., 2015, Antidiabetic Activity of Durian (*Durio zibethinus* Murr.) and Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Fruit Peels in Alloxan Diabetic Rats, *Procedia Food Science*, **3** (2015), 255-261.
- Palanisamy, U. D., Ling, L. T., Manaharan T., Appleton, D., 2011, Rapid Isolation of Geraniin From *Nephelium lappaceum* Rind Waste and it's Anti-Hyperglycemic activity, *Food Chemistry* **127**, 21-27.
- Tabata, H., Katsube, T., Tsuma, T., Ohta, Y., Imawaka, N., dan Utsumi, T., 2008, Isolation and evaluation of the radical-scavenging activity of the antioxidants in the leaves of an edible plant *Mallotus japonicus*, *Food Chemistry*, **109(1)**, 64-71.
- Tamimiy, 2006, *Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (Nephellium lappaceum L.) Terhadap Peredaman Radikal Bebas DPPH Secara Spektrofotometri*, Yogyakarta.
- Waltner-Law M, E., Wang X, L., Law B, K., Hall R, K., Nawano, M., 2002, Epigallocatechin gallate, a constituent of Green tea represses hepatic glucose production, *J. Bio. Chem.*, **277(38)**, 34933-34940.
- WHO, 1999, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and it's Complications*, Geneva, World Health Organization Department on Noncommunicable Disease Surveillance.
- Wijastuti, L., 2011, *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Manis (Citrus sinensis (L.) osbeck) terhadap Staphylococcus aureus dan Escherichia coli multiresisten serta Brine Shrimp Lethality Test*, Skripsi, Universitas Muhammadiyah Surakarta