

## Evaluasi Toksisitas Akut Ekstrak Daun dan Kulit Buah Mangga (*Mangifera indica* L.) Menggunakan Model Embrio Ikan Zebra (*Danio rerio*)

### *Acute Toxicity Evaluation of Mango (*Mangifera indica* L.) Leaf and Peel Extracts on Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos*

Lusi Agus Setiani<sup>1\*</sup>, Zaldy Rusli<sup>2</sup>, Dinda Sabina Oktavia<sup>3</sup>

<sup>123</sup> Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Pakuan, Jl. Pakuan, Tegallega, Kota Bogor. Jawa Barat 16143.  
Email: [lusi.setiani@unpak.ac.id](mailto:lusi.setiani@unpak.ac.id)

#### Abstrak

Mangiferin merupakan senyawa flavonoid utama yang ditemukan dalam tanaman *Mangifera indica* L. (mangga), dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Selain terdapat pada daun, senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, dan triterpenoid juga ditemukan dalam kulit buah mangga, yang berkontribusi terhadap aktivitas antibakterinya. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi toksisitas akut ekstrak daun dan kulit buah mangga menggunakan metode *zebrafish embryo acute toxicity* (ZFET). Uji dilakukan selama 96 jam pasca-penetasan (hpf) pada embrio zebrafish (*Danio rerio*) yang dipaparkan terhadap lima konsentrasi ekstrak berbeda: 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 200 ppm, dan 250 ppm, serta kontrol internal berupa air telur. Parameter yang diamati meliputi tingkat mortalitas dan kelainan morfologis embrio, seperti edema perikardium, edema kantung kuning telur, kelainan tulang belakang, serta kelainan pada ekor. Hasil analisis menggunakan regresi probit menunjukkan nilai  $LC_{50}$  untuk ekstrak daun mangga sebesar 156,133 ppm dan untuk ekstrak kulit buah sebesar 160,353 ppm pada usia 96 hpf. Berdasarkan kategori toksisitas menurut EPA, kedua ekstrak tersebut masuk dalam klasifikasi *practically non-toxic*. Temuan ini memberikan landasan awal bahwa ekstrak daun dan kulit buah mangga relatif aman untuk digunakan dalam pengembangan produk berbasis bahan alam, meskipun diperlukan penelitian lanjutan untuk mendukung aplikasi klinis dan toksikologi jangka panjang.

**Kata kunci:** *Mangifera indica* L; Mangiferin; Toksisitas akut; Zebrafish embryo toxicity; Ekstrak daun dan kulit mangga

#### Abstract

*Mangiferin is the main flavonoid compound found in Mangifera indica L. (mango), known for its antioxidant and anti-inflammatory activities. In addition to the leaves, secondary metabolites such as alkaloids, flavonoids, and triterpenoids are also present in mango peels, contributing to their antibacterial properties. This study aimed to evaluate the acute toxicity of mango leaf and peel extracts using the Zebrafish Embryo Acute Toxicity Test (ZFET). The test was conducted over a 96-hour post-fertilization (hpf) period using zebrafish (Danio rerio) embryos exposed to five different concentrations of the extracts: 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 200 ppm, and 250 ppm, along with an internal control using embryo water. Observed parameters included mortality rate and morphological abnormalities such as pericardial edema, yolk sac edema, spinal deformities, and tail malformations. Probit regression analysis revealed  $LC_{50}$  values of 156.133 ppm for mango leaf extract and 160.353 ppm for mango peel extract at 96 hpf. According to the EPA toxicity classification, both extracts fall into the practically non-toxic category. These findings provide preliminary evidence that mango leaf and peel extracts are relatively safe and have potential for further development into natural product-based formulations. However, additional research is required to support their clinical applications and long-term toxicological profiles.*

**Keywords:** *Mangifera indica* L; Mangiferin; Acute toxicity; Zebrafish embryo toxicity; Mango leaf and bark extract

\* Corresponding Author: Lusi Agus Setiani, Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Pakuan

E-mail : [lusi.setiani@unpak.ac.id](mailto:lusi.setiani@unpak.ac.id)

Doi : 10.35451/jfm.v7i2.2682

Received : April 11, 2025. Accepted: April 19, 2025. Published: April 30, 2025

Copyright (c) 2025 Lusi Agus Setiani. Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

## 1. PENDAHULUAN

Daun mangga (*Mangifera indica* L.) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berperan dalam aktivitas antiinflamasi. Selain itu, kulit buah mangga juga mengandung flavonoid yang telah terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri (1). Kulit mangga varietas arumanis bahkan dilaporkan mengandung senyawa kimia yang berpotensi sebagai agen antidiabetes (2). Secara umum, daun dan kulit buah mangga memiliki potensi farmakologis yang luas, meliputi aktivitas sebagai antioksidan, antidiabetes, antiinflamasi, antimikroba, antivirus, imunomodulator, antiobesitas, antialergi, antijamur, antiparasit, antidiare, antipiretik, dan antitumor (3).

Kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid pada tanaman mangga telah diidentifikasi memiliki aktivitas sebagai agen antijamur dan antibakteri yang efektif (4). Salah satu senyawa utama yang terkandung dalam daun dan bagian lain tanaman mangga adalah mangiferin, yang merupakan glikosida dari xanthone. Mangiferin memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain sebagai antivirus, antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antibakteri, antijamur, analgesik, dan antihelmintik (5). Selain itu, senyawa ini juga diketahui berperan dalam perlindungan kardiovaskular melalui mekanisme modulasi inflamasi dan apoptosis (6), serta memiliki aktivitas hepatoprotektif dengan cara menurunkan ekspresi gen sitokin proinflamasi (7). Aktivitas antioksidan mangiferin dilaporkan cukup tinggi, dengan nilai  $IC_{50}$  terhadap radikal bebas DPPH sebesar 17,6  $\mu\text{g/mL}$  (8). Mengingat potensi farmakologis yang luas, penting untuk mengevaluasi aspek keamanannya melalui uji toksisitas. Pengujian ini menjadi tahapan awal yang esensial dalam pengembangan produk berbasis bahan alam, guna memastikan keamanan penggunaan sebelum memasuki tahap formulasi dan aplikasi klinis (9).

Tingkat toksisitas suatu senyawa dapat ditentukan dengan mengukur efek toksiknya menggunakan nilai  $LC_{50}$  melalui metode *Zebra Fish Embryo Acute Toxicity* (ZFET). Efek toksik yang dihasilkan dari uji coba pada hewan dapat diamati melalui perubahan fisiologis dan patologis, yang dapat memberikan gambaran mengenai potensi dampaknya terhadap manusia (10). Salah satu hewan uji coba yang dapat digunakan untuk pengujian ini yaitu embrio ikan zebra (*Danio rerio*) yang diperoleh melalui proses pemijahan ikan zebra dewasa dan memiliki sensitivitas tinggi terhadap berbagai zat. Hal ini disebabkan oleh kesamaan spesies DNA dengan manusia, yang mencapai 70-85%. Penggunaan embrio ikan zebra dalam penelitian toksikologi memiliki berbagai keuntungan, termasuk kemampuannya dalam menentukan siklus pembuahan serta menganalisis perubahan morfologi selama perkembangan (12). Selain itu, embrio ikan zebra memiliki perkembangan yang cepat, sehingga menjadi pilihan yang efisien untuk penelitian (13).

Studi penelitian mengenai efek toksisitas dari ekstrak daun dan kulit buah mangga terhadap embrio ikan zebra belum banyak dilakukan, hanya bagian tertentu yang dilakukan uji toksisitas. Oleh sebab itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui dan mendapatkan hasil terkait berapa konsentrasi yang tepat sebagai penggunaan larutan uji sehingga dapat memberikan efek toksik yang ditimbulkan. Uji toksisitas sangat diperlukan untuk mengetahui potensi kerusakan yang ditimbulkan oleh senyawa terhadap material biologis maupun non-biologis (11). Tujuan penelitian ini untuk menentukan kategori toksisitas akut menggunakan metode Zebrafish Embryo Acute Toxicity (ZFET) serta mengamati efek abnormalitas dalam waktu 96 jam setelah pemaparan.

## 2. METODE

### Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan utama berupa daun dan kulit buah mangga yang diperoleh dari Kota Bekasi, air sumur, aquadest, serta berbagai zat kimia pro analis diantaranya asam galat ( $C_7H_6O_5$ ), asam klorida (HCl), Besi (III) Klorida ( $FeCl_3$ ), kafein ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ), kuersetin ( $C_{15}H_{10}O_7$ ) (SIGMA®), prednisone ( $C_{21}H_{26}O_5$ ) (TRIMAN®), gelatin, serta beberapa larutan reagen, termasuk Liebermann-Bouchard, Dragendorff, Mayer, dan Bouchardat. Selain itu, juga digunakan natrium klorida (NaCl), serbuk magnesium (Mg), serbuk seng (Zn) berasal dari Merck.

### Alat

Aerator (Amara®), cawan porselen (htc®), cawan petri, grinder (Panasonic®), krus (RCC®), mikroskop (Sinher®), mikropipet (Socorex®), neraca analitik (LabPRO DT224C®), oven (Memmert®), peralatan gelas laboratorium (Pyrex), peralatan infusa, tanur (Daihan Scientific Furnace®), termometer, freeze dry dan pelat sumur-24 (BIOLOGIX®).

### Kaji Etik

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah embrio ikan zebra (*Danio rerio*) yang diperoleh dari peternakan lokal di Cibinong, Jawa Barat. Seluruh prosedur penelitian telah melalui proses telaah etik dan mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Hewan Percobaan Fakultas Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan, Bogor, dengan nomor surat: 024/KEPHP-UNPAK/05-202.

### Prosedur

#### Pembuatan Simplisia

Bahan baku berupa daun dan kulit buah mangga terlebih dahulu mengalami proses sortasi basah, yaitu dengan memisahkan bahan dari kotoran, ranting, dan bagian tanaman lain yang tidak diinginkan. Setelah itu, bahan dicuci menggunakan air mengalir hingga bersih, kemudian ditiriskan. Bahan yang telah bersih kemudian dirajang menjadi potongan kecil menggunakan pisau atau alat perajang untuk mempercepat proses pengeringan. Proses pengeringan dilakukan menggunakan oven pada suhu 40 °C hingga diperoleh simplisia kering. Simplisia yang telah kering selanjutnya dihancurkan menggunakan grinder dan diayak dengan saringan berukuran mesh 80 untuk memperoleh serbuk dengan ukuran partikel seragam (23). Serbuk simplisia yang dihasilkan kemudian ditimbang untuk mengetahui bobot keringnya, dan rendemen dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Rendemen simplisia} = \frac{\text{Berat kering}}{\text{Berat basah}} \times 100\%$$

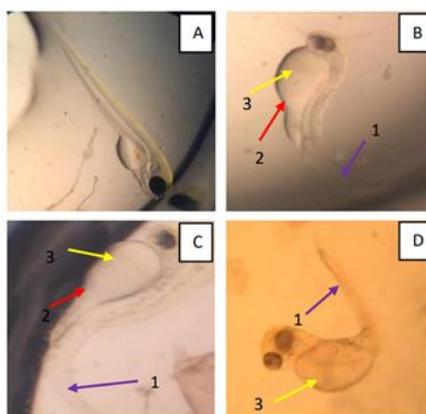
#### Pembuatan Ekstrak Metode Infusa

Sebanyak 200 gram serbuk simplisia daun dan kulit buah mangga ditimbang sebagai bahan awal. Selanjutnya, masing-masing sebanyak 50 gram serbuk simplisia diekstraksi menggunakan metode infusa dengan menambahkan 500 mL akuades ke dalam panci infusa. Proses ekstraksi dilakukan selama 15–20 menit pada suhu 90 °C. Prosedur ini diulang hingga seluruh 200 gram serbuk simplisia selesai diekstraksi. Filtrat yang diperoleh kemudian dikeringkan menggunakan metode *freeze drying* untuk menghasilkan ekstrak kering (23). Ekstrak kering yang dihasilkan selanjutnya ditimbang, disimpan dalam wadah tertutup rapat, dan rendemen ekstrak dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{Rendemen ekstrak} = \frac{\text{Hasil ekstrak}}{\text{Bobot simplisia}} \times 100\%$$

#### Uji Toksisitas Akut

Menurut OECD 236 (2013), pengujian toksisitas akut harus diawali dengan proses validasi untuk memastikan hasil yang akurat (17). Validasi perlu dilakukan terlebih dahulu sebelum memulai pengujian toksisitas.



Gambar 1. Jenis Kelainan Setelah 96 Jam

Keterangan: embrio dengan pertumbuhan yang normal (A), kelainan pada tulang ekor (B), edema *yolksac* (C) dan edema perikardium (D). (1) tail, (2) *yolksac*, (3) edema perikardium.

Validasi pengujian mencakup beberapa kriteria utama, yaitu tingkat pembuahan telur pada kelompok uji harus  $\geq 70\%$ , suhu air selama pengujian harus berada dalam rentang 25 - 27°C, kelangsungan hidup embrio ikan zebra dalam kontrol negatif harus  $\geq 90\%$ , tingkat penetasan telur dalam kontrol negatif harus  $\geq 80\%$ , konsentrasi oksigen terlarut dalam pengujian dan kontrol negatif harus  $\geq 80\%$  dari saturasi.

Setelah setiap konsentrasi dibuat, ekstrak diberikan sebagai paparan, termasuk kontrol ekstrak dengan konsentrasi 50 ppm, yang dimasukkan ke dalam multiwell plate. Sebanyak 30 *plate* digunakan dalam pengujian, dengan masing-masing 1 embrio ikan zebra per *plate*. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40x, untuk mengidentifikasi waktu terjadinya abnormalitas dan angka kematian embrio (15). Uji pendahuluan dilakukan sebelum pengujian toksisitas untuk memperkirakan batas kisaran kritis (*critical range*), yang berfungsi sebagai acuan dalam menetapkan konsentrasi yang digunakan dalam uji toksisitas (16).

#### **Pembuatan Larutan Kontrol**

Pembuatan larutan kontrol internal dilakukan dengan menggunakan air sumur yang telah diaerasi selama 24 jam untuk menghilangkan partikel dan kontaminan. Uji pendahuluan diawali dengan pembuatan larutan induk 1000 ppm, yang diperoleh dengan melarutkan 100 mg ekstrak kering daun dan kulit buah mangga ke dalam 10 mL air dalam labu ukur. Selanjutnya, dilakukan pengenceran untuk memperoleh deret konsentrasi 125 ppm, 150 ppm, 200 ppm, 225 ppm, dan 250 ppm.

Konsentrasi 225 ppm dan 250 ppm menyebabkan kematian total pada embrio ikan zebra, sehingga dilakukan penyesuaian konsentrasi untuk uji lanjutan. Konsentrasi yang digunakan dalam uji lanjut adalah 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 200 ppm, dan 250 ppm. Larutan induk 1000 ppm dibuat dengan melarutkan 100 mg ekstrak kering dalam 100 mL air kontrol internal.

#### **Penyeleksian Embrio Ikan Zebra**

Embrio ikan zebra ditempatkan dalam wadah berisi kontrol internal dengan sistem aerasi untuk menjaga kualitas air dan kadar oksigen hingga menetas pada usia 48 jam. Ciri-ciri embrio yang digunakan dalam pengujian meliputi: berusia 8 jam setelah pembuahan, berwarna transparan, memiliki kantung telur. Sementara itu, embrio yang tidak dibuahi ditandai dengan: koagulasi, tidak terbentuknya somit, tidak terjadi pelepasan ekor dari kuning telur, tidak ada jetak jantung (17).

#### **Uji Daya Tetas Embrio Ikan Zebra**

Daya tetas embrio ikan zebra merupakan tahap awal embriogenesis, di mana proses penetasan dimulai pada 48 jam pasca fertilisasi dan berakhir pada 72 jam. Daya tetas dapat dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{Daya tetas} = \frac{\text{Embrio tetas 96 jam}}{\text{jumlah awal pengamatan}} \times 100\%$$

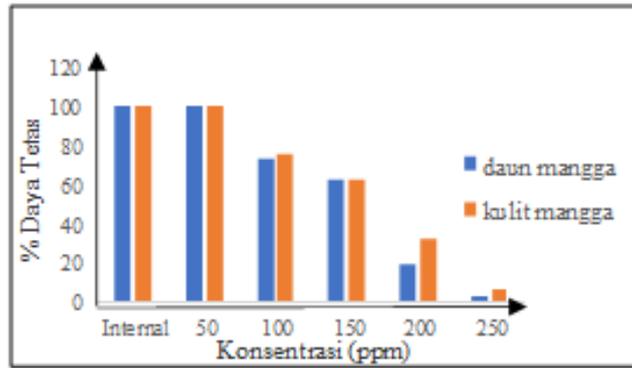
#### **Uji Toksisitas Akut Embrio**

Setelah setiap konsentrasi dibuat, dilakukan paparan ekstrak, termasuk kontrol ekstrak dengan konsentrasi 50 ppm yang dimasukkan ke dalam *multiwell plate*. Sebanyak 30 *plate* digunakan dalam pengujian dengan masing-masing 1 embrio ikan zebra per-*plate*. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 40x, lalu diamati waktu terjadinya abnormalitas serta angka kematian embrio.

### **3. HASIL**

#### **Hasil Uji Daya Tetas**

Hasil penetasan embrio ikan zebra (*Danio rerio*) menunjukkan penurunan persentase daya tetas seiring dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak. Penurunan daya tetas ini kemungkinan disebabkan oleh gangguan pada struktur fungsional embrio, serta hambatan dalam proses perkembangan embrio yang diakibatkan oleh paparan senyawa toksik dalam ekstrak. Gangguan ini dapat mempengaruhi kemampuan embrio untuk menetas secara normal, sehingga mengurangi tingkat kelangsungan hidup pada konsentrasi yang lebih tinggi.

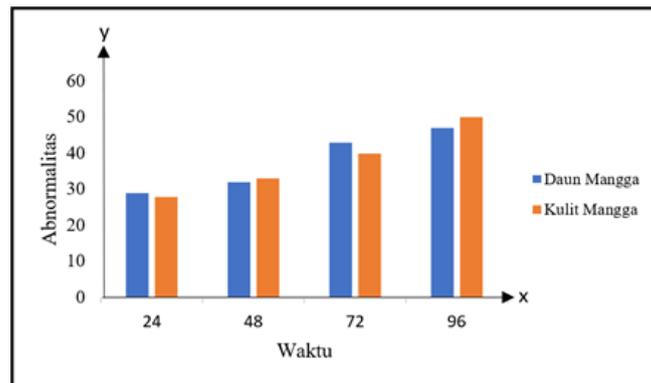


Gambar 2. Tingkat Penetasan Embrio

### Hasil Uji Toksisitas Akut

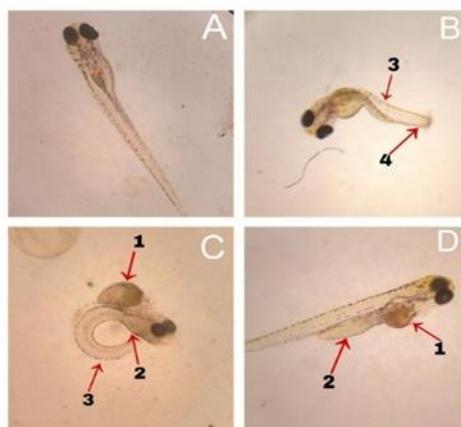
#### Abnormalitas Embrio Ikan Zebra

Abnormalitas pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*) akibat paparan ekstrak daun mangga mulai terlihat pada 24 jam pasca-paparan. Abnormalitas tersebut ditandai dengan koagulasi, yaitu ketidakmampuan embrio untuk membentuk tulang belakang, tidak terjadinya pelepasan tail-bud dari kantung kuning telur, serta absennya detak jantung. Gangguan perkembangan ini menyebabkan peningkatan angka kematian embrio pada 48, 72, dan 96 jam setelah paparan, yang secara langsung dipengaruhi oleh efek toksik ekstrak. Efek ini menunjukkan bahwa senyawa dalam ekstrak mangga mengganggu proses embriogenesis, berpotensi menghambat perkembangan normal embrio ikan zebra.



Gambar 3. Jumlah Total Abnormalitas

Hasil abnormalitas menunjukkan peningkatan seiring dengan durasi paparan ekstrak. Semakin lama embrio terpapar, tingkat abnormalitasnya semakin tinggi.

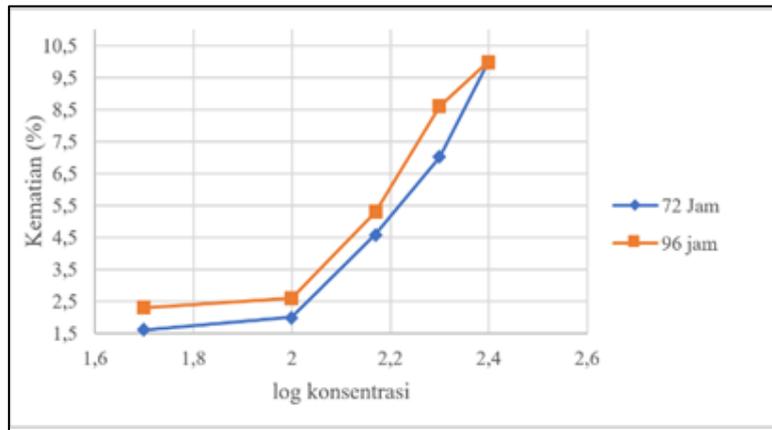


Gambar 4. Kelainan Ikan Zebra

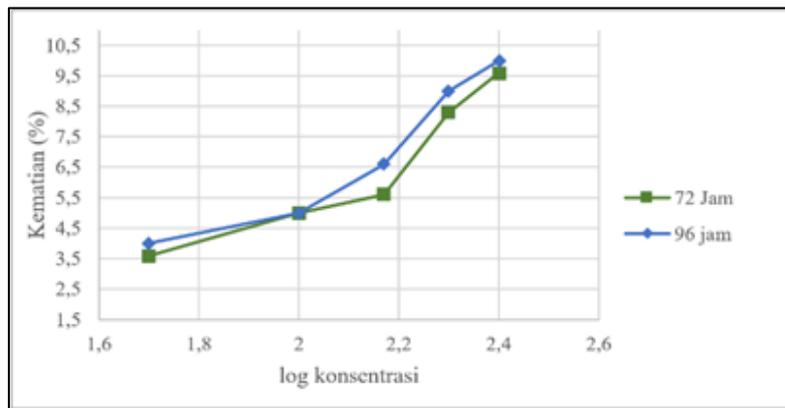
Keterangan: A. Ikan zebra normal; Edema kuning telur (1), Edema perikardium (2), Kelainan tulang belakang (3), Kelainan ekor (4).

**Hasil Kematian Embrio Ikan Zebra**

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa angka kematian embrio ikan zebra (*Danio rerio*) mengalami peningkatan yang signifikan pada rentang waktu 24 hingga 48 jam setelah paparan ekstrak daun dan kulit buah mangga. Peningkatan mortalitas ini diduga kuat disebabkan oleh efek toksik senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak, yang memengaruhi proses fisiologis dan perkembangan embrio secara langsung. Visualisasi data terkait tren peningkatan kematian embrio selama periode paparan dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Persentase Kematian Embrio Ikan Zebra Ekstrak Daun Mangga



Gambar 6. Persentase Kematian Embrio Ikan Zebra Ekstrak Kulit Mangga

**Hasil Nilai LC<sub>50</sub>**

Uji toksisitas akut menggunakan metode Zebrafish Embryo Toxicity Test (ZFET) menunjukkan bahwa peningkatan durasi paparan ekstrak daun dan kulit buah mangga berkorelasi dengan meningkatnya angka kematian embrio ikan zebra (*Danio rerio*). Semakin lama embrio terpapar senyawa aktif dalam ekstrak, semakin besar risiko terjadinya kematian, yang mengindikasikan adanya efek toksik yang bersifat waktu-dosis tergantung. Nilai LC<sub>50</sub> (lethal concentration 50), yaitu konsentrasi ekstrak yang menyebabkan kematian 50% populasi embrio uji, dihitung menggunakan analisis probit pada perangkat lunak SPSS Statistics 24 for Windows. Hasil perhitungan nilai LC<sub>50</sub> untuk masing-masing ekstrak disajikan dalam Tabel 1 dan menjadi dasar penentuan tingkat toksisitas dari ekstrak yang diuji.

Tabel 1. Nilai LC<sub>50</sub> Ekstrak Daun dan Kulit

Waktu pemaparan	Nilai LC <sub>50</sub> (ppm)	
	Ekstrak Daun (± SD)	Ekstrak Kulit (± SD)
24 Jam	337.633 ± 42.356	263.040 ± 22.829
48 Jam	182.683 ± 9.399	90.024 ± 37.659
72 Jam	171.394 ± 17.853	169.036 ± 25.542
96 Jam	156.133 ± 16.267	160.353 ± 10.650

Nilai rata-rata  $LC_{50}$  yang diperoleh dari hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa ekstrak daun mangga memiliki nilai sebesar 156,133 ppm, sedangkan ekstrak kulit buah mangga sebesar 160,353 ppm. Angka tersebut mengindikasikan tingkat konsentrasi yang menyebabkan kematian 50% embrio ikan zebra (*Danio rerio*) dalam periode paparan selama 96 jam. Kematian embrio ini dipengaruhi oleh dua faktor utama, yaitu adanya abnormalitas morfologis selama proses perkembangan serta efek toksik langsung dari senyawa bioaktif dalam ekstrak daun dan kulit buah mangga.

#### 4. PEMBAHASAN

##### Uji Daya Tetas

Penurunan persentase daya tetas pada embrio ikan zebra (*Danio rerio*) diduga berkaitan dengan kandungan senyawa aktif dalam ekstrak daun dan kulit buah mangga yang bersifat toksik terhadap perkembangan embrio. Senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan triterpenoid yang terkandung dalam ekstrak dapat menembus lapisan pelindung embrio (korion) dan mengganggu proses fisiologis yang penting bagi pertumbuhan. Gangguan ini dapat menyebabkan keterlambatan atau kegagalan proses penetasan serta meningkatkan risiko kematian embrio. (17). Beberapa embrio juga mengalami penetasan dini, yaitu kurang dari 48 jam post-fertilisasi. Fenomena ini dapat terjadi sebagai respons terhadap paparan senyawa kimia yang bersifat stresogenik, mirip dengan respons embrio terhadap zat kimia yang dilepaskan oleh predator di lingkungan alaminya. Meskipun penetasan lebih awal dapat dipandang sebagai bentuk adaptasi, hal ini sering kali berdampak negatif terhadap perkembangan embrio, termasuk pemendekan struktur tubuh, deformitas, atau gangguan fungsional lainnya yang memengaruhi kelangsungan hidup larva. Dengan demikian, baik keterlambatan maupun percepatan waktu penetasan akibat paparan senyawa dalam ekstrak berpotensi mengganggu proses perkembangan normal embrio ikan zebra (18).

##### Abnormalitas Embrio Ikan Zebra

Abnormalitas yang terjadi pada embrio ikan zebra disebabkan oleh adanya senyawa aktif dalam ekstrak yang terserap ke dalam tubuh embrio, yang kemudian mengganggu proses pertumbuhan dan perkembangan normal. Gangguan ini dapat memicu terjadinya malformasi morfologis serta meningkatkan risiko kematian embrio. Salah satu kelainan yang diamati adalah deformitas pada tulang belakang, yang kemungkinan besar disebabkan oleh perubahan degeneratif selama proses pembentukan sistem skeletal. Perubahan ini menyerupai proses patologis yang terjadi pada osteoarthritis, yaitu kondisi degeneratif yang memengaruhi tulang dan sendi, yang meskipun umumnya terjadi akibat proses penuaan, juga dapat terjadi secara prematur pada embrio akibat gangguan embriogenesis (19).

Kelainan lainnya yang teridentifikasi adalah edema pada kantung kuning telur, yang dapat terjadi akibat gangguan penyerapan nutrisi selama fase awal perkembangan. Kantung kuning telur merupakan sumber utama nutrisi bagi embrio, termasuk dalam sintesis vitelogenin—protein penting dalam perkembangan embrio ikan zebra. Paparan senyawa toksik dari ekstrak dapat menurunkan ketersediaan nutrisi dalam kantung kuning telur, mengganggu metabolisme protein tersebut, serta menyebabkan defisiensi nutrisi penting. Akibatnya, terjadi hambatan pertumbuhan, kelainan struktural, dan peningkatan frekuensi abnormalitas lainnya pada embrio. Temuan ini mendukung pentingnya evaluasi toksikologi secara menyeluruh terhadap senyawa bioaktif dari bahan alam sebelum dikembangkan lebih lanjut (20).

##### Kematian Embrio Ikan Zebra

##### Nilai $LC_{50}$

Kematian embrio ikan zebra (*Danio rerio*) dalam penelitian ini dipengaruhi oleh dua faktor utama, yaitu terjadinya abnormalitas morfologis dan paparan senyawa aktif dari ekstrak daun serta kulit buah mangga. Senyawa bioaktif utama yang diduga berperan adalah mangiferin, suatu glikosida xanthone yang secara alami terdapat dalam berbagai bagian tanaman mangga, termasuk daun, kulit kayu, buah, dan akar. Mangiferin dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, mampu melindungi sel dari kerusakan oksidatif, meregenerasi jaringan yang rusak, dan membantu menjaga homeostasis fisiologis. Namun, pada konsentrasi tertentu, mangiferin dan senyawa metabolit lainnya dapat bersifat toksik, terutama terhadap embrio yang sedang dalam fase kritis perkembangan. Paparan senyawa ini dapat mengganggu proses embriogenesis, menyebabkan abnormalitas seperti edema dan deformitas, yang pada akhirnya meningkatkan angka kematian embrio. Hal ini tercermin dari nilai  $LC_{50}$  (lethal concentration 50) yang diperoleh dalam studi ini, yaitu 156,133 ppm untuk ekstrak daun dan 160,353 ppm untuk

ekstrak kulit buah mangga, menunjukkan tingkat toksisitas sedang pada embrio ikan zebra(21). Pemanfaatan embrio *Danio rerio* dalam uji toksisitas berbasis hewan uji sangat relevan karena sekitar 70% gen penyakit pada manusia memiliki homolog fungsional pada spesies ini. Oleh karena itu, ikan zebra dianggap sebagai model yang valid dan efisien dalam mengevaluasi potensi toksik senyawa kimia terhadap perkembangan organisme secara in vivo. (22).

## 5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, paparan ekstrak daun dan kulit buah mangga terhadap embrio zebrafish selama 96 jam menunjukkan terjadinya beberapa abnormalitas morfologis, seperti edema pada kantung kuning telur, edema perikardium, kelainan pada tulang belakang, dan deformitas ekor. Analisis toksisitas akut menggunakan metode regresi probit menghasilkan nilai  $LC_{50}$  sebesar 156,133 ppm untuk ekstrak daun mangga dan 160,353 ppm untuk ekstrak kulit buah mangga. Berdasarkan klasifikasi *Environmental Protection Agency* (EPA), kedua ekstrak tersebut termasuk dalam kategori *practically non-toxic*. Temuan ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun dan kulit buah mangga relatif aman pada konsentrasi yang diuji, sehingga berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai bahan aktif dalam produk berbasis alam, meskipun studi toksikologi lanjutan tetap diperlukan untuk memastikan keamanan jangka panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Noviyanty Y. Profil Fitokimia Dari Ekstrak Etanol Kulit Buah Mangga Arum Manis (*Mangifera indica* L.). *J Ilm Pharm*. 2020;7(2):242–54.
2. Ifmaily I, Firla A, Fitriani PR. The Effect of Arumanis Mango Rind (*Mangifera indica* L) Extract as Antidiabetic in Rats Model. *J Sains Farm Klin*. 2023;10(3):256.
3. Kumar M, Saurabh V, Tomar M, Hasan M, Changan S, Sasi M, et al. Mango (*Mangifera indica* l.) leaves: Nutritional composition, phytochemical profile, and health-promoting bioactivities. *Antioxidants*. 2021;10(2):1–23.
4. Laoi D, Lukstyowati I, Syawal H. Pemanfaatan Ekstrak Etanol Biji Mangga Harumanis (*Mangifera indica* L) Untuk Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Edwardsiella tarda*. *J Ruaya J Penelit dan Kaji Ilmu Perikan dan Kelaut*. 2020;8(1):18–27.
5. Luthfia M, Eryandini A, Gerald D, Narita C, Jannah CM, Ambarsari L. Potency of Bioactive Compounds in Indramayu Mango Peel Waste to Inhibit ACE2. *Curr Biochem*. 2021;8(2):51–62.
6. Jiang T, Han F, Gao G, Liu M. Mangiferin exert cardioprotective and anti-apoptotic effects in heart failure induced rats. *Life Sci*. 2020 May 15;249:117476.
7. Sferrazzo G, Palmeri R, Restuccia C, Parafati L, Siracusa L, Spampinato M, et al. *Mangifera indica* L. Leaves as a Potential Food Source of Phenolic Compounds with Biological Activity. *Antioxidants*. 2022;11(7).
8. Yehia RS, Altwaim SA. An Insight into In Vitro Antioxidant, Antimicrobial, Cytotoxic, and Apoptosis Induction Potential of Mangiferin, a Bioactive Compound Derived from *Mangifera indica*. *Plants*. 2023;12(7).
9. Musdalipah M, Yodha AWM, Setiawan MA, Tee SA, Reymon R, Wulaisfan R, et al. Standarisasi Ekstrak Rimpang Wundu Watu (*Alpinia monopleura*) dan Aktivasnya sebagai Antiinflamasi Secara In Vitro. *J Mandala Pharmacon Indones*. 2023;9(2):501–13.
10. BPOM RI. Peraturan BPOM No 10 Tahun 2022 Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. *Bpom Ri*. 2022;(490):1–16.
11. Mulyani T, Ida Julianti C, Sihombing R. Tinjauan Pustaka : Teknik Pengujian Toksisitas Teratogenik Pada Obat Herbal. *J Farm Udayana*. 2020;9(1):31.
12. Rimkus GG, Schubert M, Morgan D, Jungjohann S. Rapid direct analysis of retinyl palmitate (vitamin A) in fortified vegetable oils by HPLC-FLD. *Food Addit Contam - Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2022;39(1).
13. Fakri F, Idrus LS, Iskandar MA, Wibowo I, Adnyana IK. Acute toxicity of Keladi Tikus (*typhonium flagelliforme* (Lodd.) blume) ethanol extract on Zebrafish (*Danio Rerio*) embryo in Vivo. *Indones J Pharm*. 2020;31(4):297–304.
14. Hardianti M, Yuniarto A, Hasimun P. Review: Zebrafish (*Danio Rerio*) Sebagai Model Obesitas dan

- Diabetes Melitus Tipe 2. *J Sains Farm Klin.* 2021;8(2):69.
15. Rusli Z, Sari BL, Wardatun S, Aristyo W. Skrining Toksisitas Akut Beberapa Fraksi Buah Karonda (*Carissa carandas* L.) Pada Embrio Zebrafish (*Danio rerio*). *Fitofarmaka J Ilm Farm.* 2020;10(1):42–53.
  16. Pramadita S, Sulastri A, Desmaiani H. Uji Toksisitas Akut LC50 Limbah Cair Industri Karet PT. X terhadap *Daphnia Magna* dengan Metode Batch. *J Teknol Lingkung Lahan Basah.* 2022;10(1):57–063.
  17. OECD. *Oecd Guidelines For The Testing Of Chemicals nr 236: Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test.* OECD Guidel Test Chem Sect 2, OECD Publ. 2013;(July):1–22.
  18. Wisenden BD, Paulson DC, Orr M. Zebrafish embryos hatch early in response to chemical and mechanical indicators of predation risk, resulting in underdeveloped swimming ability of hatchling larvae. *Biol Open.* 2022;11(12):1–7.
  19. Raman R, Bahri MA, Degueldre C, Caetano da Silva C, Sanchez C, Ostertag A, et al. A Zebrafish Mutant in the Extracellular Matrix Protein Gene *efemp1* as a Model for Spinal Osteoarthritis. *Animals.* 2024;14(1):1–14.
  20. Chahardehi AM, Arsad H, Lim V. Zebrafish as a successful animal model for screening toxicity of medicinal plants. *Plants.* 2020;9(10):1–35.
  21. Rustantina B, Wahyuni D, Fikri K, Nimatuzahroh N, Jaiyah LA, Rahmawati A, et al. Lethal Concentration (LC50) Ekstrak Kulit Buah Mangga (*Mangifera indica* L.) Varietas Gadung Terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Aedes aegypti* L. Sebagai Bioinsektisida Baru. *J Muhammadiyah Med Lab Technol.* 2022;5(2):174.
  22. Wang S, Kechun L, Ximing W, Qiuxia H, and Chen X. Toxic effects of celastrol on embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*). *Drug Chem Toxicol [Internet].* 2011 Jan 1;34(1):61–5. Available from: <https://doi.org/10.3109/01480545.2010.494664>
  23. *Farmakope Herbal Indonesia.* 2017. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. ISBN: 978-602-416-329-7. 378-382