

## Formulasi dan Uji Toksisitas Sirup Ekstrak Daun Sawo (*Manilkara zapota* L.) terhadap Infeksi Bakteri Penyebab Diare

Syachriyani<sup>1\*</sup>, Firmansyah<sup>1</sup>, Muh. Taufiq Duppa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Pancasakti Makassar

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Makassar

**Sitasi:** Syachriyani, Firmansyah, & Duppa, M. T. (2024). Formulasi dan Uji Toksisitas Sirup Ekstrak Daun Sawo (*Manilkara zapota* L.) terhadap Infeksi Bakteri Penyebab Diare. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), 646–655. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i2.642>

**Submitted:** 28 September 2024

**Accepted:** 18 Desember 2024

**Published:** 21 Desember 2024

\*Penulis Korespondensi:

Syachriyani

Email: sariSyach01@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

### ABSTRAK

Upaya penanganan diare menggunakan daun Sawo diperlukan sediaan yang mudah dikonsumsi khususnya pasien yang kesulitan menelan obat seperti tablet karena meninggalkan rasa pahit ditenggorokan, sehingga peneliti menghadirkan suatu alternatif sediaan sirup memiliki rasa manis, beraroma sedap dan memiliki warna menarik. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui sirup ekstrak daun Sawo memiliki aktivitas terhadap bakteri penyebab diare dan dilakukan uji toksisitas subakut, subkronis untuk mengetahui keamanannya. Metode penelitian ini dilakukan dengan formulasi sirup ekstrak daun Sawo, uji stabilitas sediaan dengan metode *Cycling test*, dan uji aktivitas antibakteri metode difusi cakram. Selanjutnya dilakukan uji toksisitas subakut metode OECD, uji subkronik dengan parameter kadar Kreatinin dan *Blood urea nitrogen* (BUN). Hasil penelitian aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok perlakuan dimana  $q = 0,000 < 0,05$ , kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % berbeda sangat signifikan dengan kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 10 % dan sirup ekstrak daun Sawo 15 % dimana  $q = 0,000 < 0,05$ . Kemudian aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus* tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % dengan kelompok kontrol positif dimana  $q > 0,05$ . Berdasarkan hasil pengamatan uji toksisitas terhadap uji subakut dan uji subkronis menunjukkan bahwa tidak adanya indikasi toksisitas bahan uji terhadap hewan uji tikus. Kesimpulan yaitu sirup ekstrak daun Sawo memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab diare dan tidak toksik.

**Kata Kunci :** Daun Sawo, Sirup, Antibakteri, Uji Toksisitas, Diare

### ABSTRACT

Efforts to manage diarrhea using *Manilkara zapota* leaves require a formulation that is easy to consume, especially for patients who have difficulty swallowing tablets due to the bitter taste they leave in the throat. Therefore, the researchers present an alternative syrup formulation that has a sweet taste, pleasant aroma, and attractive color. The aim of this research is to determine whether the syrup extract of *Manilkara zapota* leaves has activity against diarrhea-causing bacteria and to conduct subacute and subchronic toxicity tests to assess its safety. This research method was conducted with the formulation of syrup from *Manilkara zapota* leaf extract, stability testing of the preparation using the *Cycling test* method, and antibacterial activity testing using the disk diffusion method. Next, a subacute toxicity test was conducted using the OECD method, along with a subchronic test measuring parameters such as creatinine levels and blood urea nitrogen. (BUN). The results of the antibacterial activity research against *Escherichia coli* showed a very significant difference between the negative control group and all treatment groups, where  $q = 0.000 < 0.05$ . The treatment group with 5% *Manilkara* leaf extract syrup was significantly different from the treatment groups with 10% and 15% *Manilkara* leaf extract syrup, where  $q = 0.000 < 0.05$ . Furthermore, the antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* showed no significant difference between the treatment group with 5% *Manilkara* leaf extract syrup and the positive control group, where  $q > 0.05$ . Based on the results of the toxicity test observations for the subacute and subchronic tests, there are no indications of toxicity from the test material towards the test animals, specifically the rats. The conclusion is that the syrup extract of *Manilkara* leaves has antibacterial activity against diarrhea-causing bacteria and is non-toxic.

**Keywords :** *Manilkara zapota* Leaves, Syrup, Antibacterial, Toxicity Test, Diarrhea

## PENDAHULUAN

Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Indonesia Tahun 2023, menyatakan bahwa prevalensi kejadian diare berdasarkan gejala atau diagnosis di semua umur di Indonesia adalah 4,3% (Silalahi and Wulandari 2024). Menurut *World Health Organization* (WHO) 2024 secara global, terdapat hampir 1,7 miliar kasus penyakit diare pada anak setiap tahunnya. Setiap tahun diare membunuh sekitar 443.832 anak di bawah usia 5 tahun dan tambahan 50.851 anak berusia 5 hingga 9 tahun (Silalahi dan Wulandari 2024).

Terdapat dua tipe diare yakni diare akut dan diare kronik, diare akut adalah diare yang gejalanya tiba-tiba dan berlangsung selama 14 hari. Diare akut disebabkan oleh infeksi bakteri meliputi bakteri *Shigella sp*, bakteri *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Basillus cereus*, dan *Clostridium profingens* serta *Escherichia coli*. eribakteri ini akan mengkontaminasi makanan ataupun minuman yang dikonsumsi dan mengakibatkan diare (Jap dan Widodo 2021).

Salah satu terapi diare yang digunakan di masyarakat yaitu ciprofloxacin, dengan aktivitas antibakteri luas. Namun, terdapat efek samping pada penggunaan jangka panjangnya yakni akan terjadi mual, muntah, dan ruam pada kulit. Maka perlu dilakukan pembaruan terapi dengan menghadirkan inovasi herbal yang dapat membunuh bakteri penyebab diare secara maksimal serta efek samping yang minimal, dengan memanfaatkan tanaman herbal yakni daun Sawo.

Salah satu tanaman alternatif pengobatan yang memiliki efek antibakteri adalah tanaman Sawo memiliki buah yang lezat dan telah digunakan untuk berbagai penyakit dalam praktek pengobatan tradisional. Komponen fitokimia tanaman Sawo adalah flavonoid, fenolik, alkaloid, steroid, asam amino, protein, glikosida antrakuinon, gula deoksi dan terpenoid (isoprenoid), Selain itu, memiliki bioaktivitas seperti antioksidan, antimikroba, antidiabetik, hipokolesterolemia, antiinflamasi, antidiare, antelmintik, antitumor, antiarthritis, aktivitas penghambatan xantin oksidase (Yee and Shukkoor 2019;Sani K *et al.* 2020).

Dalam upaya penanganan diare yang menggunakan tanaman herbal yakni daun Sawo maka diperlukan suatu sediaan yang mudah dikonsumsi dan menambah ketertarikan pasien khususnya pasien yang kesulitan menelan obat seperti tablet ketika dikonsumsi meninggalkan rasa pahit ditenggorokan, sehingga peneliti menghadirkan suatu alternatif sediaan dalam bentuk

sirup karena sediaan sirup memiliki rasa yang manis, beraroma sedap dan memiliki warna yang menarik.

Penelitian yang telah dilakukan oleh (Octaviani and Syafrina 2018) uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun dan kulit Batang Sawo (*Manilkara zapota* L.) dengan metode uji antibakteri dengan Difusi menggunakan kertas cakram. Selanjutnya (Irianto T *et al.*, 2023) mengenai Uji aktivitas antibakteri ekstrak n-heksana daun terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, metode yang digunakan dengan memanfaatkan metode difusi agar menggunakan kertas cakram sebagai media pengujian. Juga telah dilakukan penelitian oleh (Duppa dkk, 2023) yaitu efek ekstrak daun Sawo (*Manilkara zapota* L.) sebagai adjuvant antibiotika Amoxicillin terhadap resistensi *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, metode uji antibakteri yang digunakan adalah difusi cakram. Penentuan uji interaksi berdasarkan ZOI dengan metode *Ameri-Ziaei Double Antibiotic Synergism Test* (AZDAST).

Berdasarkan hal tersebut diatas peneliti bermaksud melakukan penelitian terkait pengembangan sediaan sirup ekstrak daun Sawo sebagai antibakteri penyebab diare dan dilakukan uji toksisitas meliputi uji toksisitas akut untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu 24 jam sampai 14 hari setelah pemberian sediaan uji secara oral sebagai informasi awal untuk penentuan dosis untuk penentuan tingkat dosis dan uji toksisitas subkronis untuk memperoleh informasi yang tidak diamati selama uji toksisitas akut dan efek toksik dengan paparan berulang setiap hari terhadap sediaan uji selama 28 hari terhadap organ sehingga tingkat keamanan sediaan sirup dalam penggunaan dapat diketahui.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat-alat yang digunakan antara lain aluminium foil, batang pengaduk, seperangkat alat maserasi, Rotary evaporator (Buchi®), erlenmeyer (Pyrex®), gelas ukur 10 ml (Iwaki®), gelas ukur 50 ml (Iwaki®), gelas beker (Iwaki®), timbangan analitik (Shimadzu ATX224), mikropipet (Socorex®), pipa kapiler, rak sampel, sampel tray, spatula, tabung vacutainer (Onemed®), *Climatic chamber* (Memmert®), pH meter, viskometer (Brookfield®), ABX Pentra 400 (Horiba ABX), lumpang dan stamper, botol sirup, Autoklaf (All-American), Oven sterilisasi (Binder), Inkubator (Memmert®), Laminar Air Flow (LAF), Tabung reaksi, cawan petri, jangka sorong, paper disk, sarung tangan dan masker.

## Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak daun Sawo, aquadest, aquadest steril, biakan *Escherichia coli*, biakan *Staphylococcus aureus*, Nutrien agar, Na-CMC, alkohol 70 %, etanol 96 %, pakan Mencit, , metil paraben, gelatin, gliserin, sukrosa, pengaroma jeruk, reagen Kreatinin, reagen Blood urea nitrogen.

## Pengolahan Sampel

Daun Sawo Manila diambil dari tanaman Sawo Manila yang telah dideterminasi sebelumnya. Daun Sawo Manila yang telah dipetik lalu dilakukan sortasi basah, dicuci, ditiriskan lalu dilakukan perajangan. Selanjutnya dikeringkan menggunakan oven suhu 30°C lalu dilakukan sortasi kering sehingga diperoleh simplisia daun Sawo kemudian diserbukkan dan diayak dengan ayakan mesh 100. Simplisia ditimbang untuk proses ekstraksi selanjutnya. Karakterisasi simplisia daun Sawo dilakukan terhadap kadar air (tidak lebih dari 9,2%), dan kadar abu (tidak lebih dari 7,2%). Serbuk simplisia yang didapat selanjutnya diekstraksi menggunakan metode Maserasi.

## Pembuatan Ekstrak Daun Sawo

Pembuatan ekstrak daun Sawo dilakukan dengan cara maserasi. Serbuk simplisia daun Sawo sebanyak 500 gram dimasukkan kedalam bejana

maserasi, ditambahkan etanol 96 %, perbandingan 1 : 2 (jumlah serbuk simplisia : jumlah pelarut). Kemudian dimaserasi selama 3 x 24 jam, sambil sesekali diaduk dan terlindung dari cahaya matahari. Maserat yang telah diperoleh disaring menggunakan corong, kemudian dipekatkan menggunakan *Rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Setelah itu ditimbang untuk mengetahui bobotnya (Firmansyah and Duppa 2022).

## Formulasi Sirup Ekstrak Daun Sawo

Semua bahan (Tabel 1) yang digunakan ditimbang sesuai perhitungan masing-masing bahan. Formulasi Sirup dengan terlebih dahulu ekstrak daun Sawo dimasukkan ke dalam mortir dan ditambah metil paraben dan diaduk hingga rata, setelah itu dibuat mucilago gelatin yaitu gelatin didispersikan ke dalam sebagian gliserin dan air sampai terbentuk cairan yang kental dan jernih. Selanjutnya dibuat sirup sukrosa dengan melarutkan sukrosa dan air dengan bantuan panas sedang hingga terbentuk sirup sukrosa lalu didinginkan. Ditambahkan gelatin yang telah didispersikan dan sirup sukrosa ke dalam mortir campuran ekstrak, diaduk hingga homogen. Kemudian ditambahkan esens dan dihomogenkan, setelah itu dicukupkan volumenya dengan aquadest hingga 100 ml (Ermawati and Ramadani 2022).

Tabel 1. Rancangan Formula

No.	Komponen	Konsentrasi (%)			Fungsi bahan
		FI	FII	FIII	
1	Ekstrak daun Sawo	5	10	15	bahan aktif
2	Sukrosa	60	60	60	pemanis
3	Gelatin	2	2	2	pengental
4	Gliserin	5	5	5	pelarut, pencegah terbentuknya kristal glukosa
5	Metil paraben	0,25	0,25	0,25	pengawet
6	Esens jeruk	5	5	5	pengaroma
7	Aquadest	ad 100	ad 100	ad 100	pelarut

## Uji Mutu Fisik dan Stabilitas Sirup

Dilakukan uji mutu fisik sirup dengan parameter uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH dan uji viskositas. Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat. Uji stabilitas dipercepat pada sediaan sirup pada kelembapan RH 75% suhu 40°C sebanyak 6 siklus (1 siklus 24 jam) yang menggunakan *Climatic Chamber* (Pratasik dkk, 2019).

## Uji Aktivitas Antibakteri

Pengujian dilakukan dengan metode difusi cakram. Medium NA dituang secara aseptik kedalam cawan petri steril sebanyak 20 ml dibiarkan memadat. Setelah itu paper disc ditetesi 20 µl Sirup

ekstrak daun Sawo 5% b/v, 10% b/v, 15% b/v dan kontrol negatif Na.CMC 0,5 % b/v lalu ditiriskan paper disk. Diinokulasi *Staphylococcus aureus* permukaan medium yang telah memadat, lalu diletakkan paper disk secara aseptis dengan menggunakan pinset steril pada permukaan medium dengan jarak paper disc satu dengan yang lainnya 2-3 cm dari pinggir cawan petri. Kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 1 x 24 jam dan dilanjutkan inkubasi kembali 1x24 jam. Hal yang sama dilakukan terhadap *Escherichia coli*. Hambatan pertumbuhan bakteri pada media agar ditandai dengan adanya area bening (clear zone) pada sekitar paper disk. Diameter hambatan diukur dengan jangka sorong.

### Pengujian Toksisitas Subakut Metode OECD

Uji toksisitas akut Sirup ekstrak daun Sawo menggunakan metode OECD (*Up and Down Procedure*) yang terdiri dari *limit test* dan *main test*. *limit test* adalah tes yang menggunakan dosis 2000 mg/kgBB dengan pengamatan selama 1x24 jam pada 1 ekor hewan uji, jika hewan uji dapat bertahan hidup, maka akan dilanjutkan pada 4 ekor hewan uji selanjutnya. Namun, jika hewan uji mengalami gejala toksisitas maupun kematian, maka *limit test* akan dihentikan dan dilanjutkan ke *main test*.

*Main test* dilakukan jika senyawa dalam sediaan uji ditemukan informasi ketoksikan, maka dosis yang diberikan akan diturunkan 1 tingkat di bawah tingkat LD<sub>50</sub> jika hewan uji dapat bertahan hidup, maka dosis akan dinaikkan 1 tingkat. Gejala-gejala yang diamati berupa kenormalan kulit dan bulu, mata, latergi (lesu), konvulsi (kejang), tremor (gemetar), diare, dan kematian. Dilakukan *limit test* dengan dosis 2000 mg/kgBB secara per oral. Sebelum diberikan perlakuan, hewan uji ditimbang dan dipuasakan selama 14 jam.

Setelah itu diberi perlakuan, dilakukan pengamatan selama 30 menit, 4 jam, 24 jam, 48 jam, 7 hari dan 14 hari. Jika selama pengamatan hewan uji mengalami gejala toksisitas atau kematian, *limit test* akan dihentikan dan dilanjutkan ke *main test* dengan dosis 1 tingkat lebih rendah (Binda Arlandi *et al.* 2023).

### Pengujian Toksisitas Subkronis dengan Parameter Kadar Kreatinin dan Blood Urea nitrogen (BUN)

Hewan uji dipuasakan selama ± 4 jam sebelum diberi perlakuan. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah awal melalui sinus orbitalis untuk mengukur kadar kreatinin dan Blood urea

nitrogen. Kemudian perlakuan kepada setiap kelompok dilanjutkan tiap hari hingga 28 hari. Kemudian pada hari ke-29 kembali dilakukan pengambilan darah melalui sinus orbitalis. Pengukuran kadar Kreatinin dan Blood urea nitrogen dilakukan dengan menggunakan alat ABX Pentra 400 (Mus *et al.* 2022).

### Analisis Data

Data hasil penelitian yang diperoleh dianalisis dengan *Analysis of Variance* (ANOVA) one-way atau uji ANOVA satu arah dimana data berdistribusi normal dan homogen, tingkat kepercayaan 95% dan nilai signifikansi  $\alpha = 0,05$ . Interpretasi data ANOVA yang diamati yaitu nilai signifikansi dari masing-masing kelompok perlakuan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Ekstraksi Daun Sawo

Hasil ekstraksi daun Sawo (*Manilkara zapota* L.) daun Sawo di ekstraksi dengan metode maserasi, sebanyak 500 gram simplisia daun Sawo di maserasi dengan 2 L pelarut didapatkan ekstrak kental sebanyak 78,7712 gram dengan persen rendemen 15,75 %. Hasil ekstraksi daun Sawo dapat dilihat pada Tabel 2.

Persentase rendemen dihitung untuk melihat besarnya kandungan metabolit sekunder pada simplisia. Pada penelitian (Rahmawati, Maulida, and Aisyah 2021) terhadap jumlah sampel dan pelarutnya diperoleh ekstrak kental 78,7712 dengan rendemen 15,75 % Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi efektifitas proses ekstraksi yakni ukuran partikel simplisia jenis pelarut yang digunakan dan lamanya proses ekstraksi.

Tabel 2. Persen Rendemen Ekstrak

No.	Bahan	Serbuk simplisia	Pelarut etanol
1	Berat	500 gram	78,7712
2	% rendemen ekstrak		15,75 %

### Hasil Uji Stabilitas Sirup Ekstrak Daun Sawo

Dilakukan uji stabilitas dipercepat pada sediaan Sirup pada kelembapan RH 75% suhu 40°C sebanyak 6 siklus (1 siklus 24 jam) yang menggunakan *Climatic Chamber* (Brookfield®). Pada uji stabilitas, parameter yang diujikan meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH dan uji Viskositas. Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat (Pratasik *et al.*, 2019).

Berdasarkan hasil pengujian organoleptis terhadap Sirup dengan variasi konsentrasi ekstrak daun Sawo sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat menunjukkan bahwa Sirup tidak

mengalami perubahan dari segi aroma, warna, rasa dan bentuk. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa Sirup stabil dalam penyimpanan untuk uji organoleptis.

Pada uji Homogenitas menunjukkan bahwa sediaan Sirup homogen untuk ketiga formula dengan 3 replikasi setiap formula karena tidak terdapat gumpalan dan endapan pada sediaan. Uji homogenitas bertujuan untuk mengetahui tidak adanya gumpalan dan endapan dalam larutan (Dewi and Rusita 2017);(Firmansyah and Duppa 2022). pengujian dilakukan secara visual dengan cara meneteskan sediaan pada keping kaca lalu diamati

sebagaimana terdapat pada Tabel 4.

Tabel 3. Uji Organoleptik

No.	Formula	Parameter	Uji Organoleptik	
			Sebelum penyimpanan	Setelah penyimpanan
1	FI	Aroma	jeruk	jeruk
		Warna	hijau tua	hijau tua
		Rasa	manis	manis
		Bentuk	cair	cair
2	FII	Aroma	jeruk	jeruk
		Warna	hijau tua	hijau tua
		Rasa	manis	manis
		Bentuk	cair	cair
3	FIII	Aroma	jeruk	jeruk
		Warna	hijau tua	hijau tua
		Rasa	manis	manis
		Bentuk	cair	cair

Keterangan: (FI) Formula dengan konsentrasi ekstrak 5%, (FII) Formula dengan konsentrasi ekstrak 10% , (FIII) Formula dengan konsentrasi ekstrak 15%

Tabel 4. Uji Homogenitas

No.	Formula	Replikasi	Homogenitas	
			Sebelum penyimpanan	Sesudah penyimpanan
1	FI	1	Homogen	Homogen
		2	Homogen	Homogen
		3	Homogen	Homogen
2	FII	1	Homogen	Homogen
		2	Homogen	Homogen
		3	Homogen	Homogen
3	FIII	1	Homogen	Homogen
		2	Homogen	Homogen
		3	Homogen	Homogen

Tabel 5. Pengukuran pH

No.	Formula	Replikasi	pH	
			Sebelum penyimpanan	Sesudah penyimpanan
1	FI	1	5,58	5,45
		2	5,54	5,51
		3	5,51	5,36
	Rata-rata ± SD		5,54 ± 0,05	5,44 ± 0,07
2	FII	1	4,98	4,92
		2	4,85	4,54
		3	4,82	4,43
	Rata-rata ± SD		4,88 ± 0,08	4,63 ± 0,25
3	FIII	1	4,55	4,47
		2	4,45	4,32
		3	4,28	4,13
	Rata-rata ± SD		4,42 ± 0,13	4,30 ± 0,17

Pengukuran pH merupakan salah satu parameter dalam menentukan stabilitas suatu sediaan dan untuk menentukan keasaman dan kebasaan sediaan. Berdasarkan hasil pengujian pH Sirup terhadap 3 formula dengan 3 replikasi formula menunjukkan bahwa pH sediaan mengalami

perubahan setelah penyimpanan dipercepat, namun perubahan tersebut masih sesuai dengan pH yang dipersyaratkan untuk sediaan Sirup yaitu pH 4-7.

Perubahan pH sediaan selama penyimpanan dapat disebabkan akibat penguraian sediaan oleh

suhu selama penyimpanan (Ermawati and Ramadani 2022).

Tabel 6. Uji Viskositas

No.	Formula	Replikasi	Viskositas (cP)	
			Sebelum penyimpanan	Sesudah penyimpanan
1	FI	1	14,00	13,50
		2	14,50	14,40
		3	14,00	14,00
	Rata-rata ± SD		14,16 ± 0,28	13,96 ± 0,45
2	FII	1	15,50	15,00
		2	16,00	16,00
		3	16,00	15,50
	Rata-rata ± SD		15,83 ± 0,28	15,5 ± 0,5
3	FIII	1	23,00	23,00
		2	22,50	21,60
		3	24,50	24,00
	Rata-rata ± SD		23,33 ± 1,04	22,86 ± 0,98

Tujuan dilakukannya pengujian sediaan sebelum dan setelah penyimpanan viskositas terhadap sediaan adalah untuk mengetahui viskositas atau kekentalan suatu sediaan. Uji viskositas sediaan dengan menggunakan Viscometer Brookfield. Berdasarkan hasil uji viskositas menunjukkan bahwa ketiga formula dengan 3 replikasi masing-masing formula adalah memenuhi syarat viskositas yaitu 10-30 cP (Ermawati and Ramadani 2022).

### Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Sirup Ekstrak Daun Sawo

Pengujian dilakukan dengan metode difusi cakram. Medium NA dituang secara aseptik kedalam cawan petri steril sebanyak 20 ml dibiarkan memadat. Setelah itu paper disc ditetesi 20 µl Sirup

ekstrak daun Sawo 5% b/v, 10% b/v, 15% b/v dan kontrol negatif Na.CMC 0,5 % b/v lalu ditiriskan paper disk.

Diinokulasi *Staphylococcus aureus* permukaan medium yang telah memadat, lalu diletakkan paper disk secara aseptis dengan menggunakan pinset steril pada permukaan medium dengan jarak paper disc satu dengan yang lainnya 2-3 cm dari pinggir cawan petri. Kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 1 x 24 jam dan dilanjutkan inkubasi kembali 1x24 jam. Hal yang sama dilakukan terhadap *Escherichia coli*.

Hambatan pertumbuhan bakteri pada media agar ditandai dengan adanya area bening (clear zone) pada sekitar paper disk. Diameter hambatan diukur dengan jangka sorong (Puspita *et al.* 2020)

Tabel 7. Hasil Pengamatan Aktivitas Antibakteri 1 X 24 Jam *Escherichia Coli*

No.	Perlakuan	Zona hambat (mm)			
		Replikasi			Rata-rata ± SD
		1	2	3	
1	FI kontrol negatif	6,39	6,10	6,30	6,26 ± 0,14
2	FII Sirup ekstrak 5 % b/v	8,82	9,05	9,07	8,98 ± 0,13
3	FIII Sirup ekstrak 10 % b/v	10,15	10,09	10,21	10,15 ± 0,06
4	FIV Sirup ekstrak 15 % b/v	12,24	12,09	12,31	12,21 ± 0,11
5	FV kontrol positif (Amoxicillin 25 ppm)	8,96	8,97	9,49	9,14 ± 0,30

Berdasarkan hasil pengujian antibakteri pada pengamatan 1 x 24 jam (tabel 7) menunjukkan bahwa rata-rata diameter zona hambat kelompok kontrol negatif yaitu 6,26 mm, kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % 8,98 mm, kelompok

perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 10 % 10,15 mm, kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 15 % 12,21 dan kelompok kontrol positif 9,14.

Hasil analisis aktivitas antibakteri *Escherichia coli* dengan uji one way ANOVA, dimana terlebih

dahulu dilakukan uji normalitas untuk mengetahui distribusi data untuk pada kelompok perlakuan. Hasil uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal karena nilai signifikansi setiap kelompok perlakuan yaitu  $q > 0,05$ , sehingga memenuhi syarat uji ANOVA. Kemudian dilakukan uji lanjut dengan Tukey HSD untuk mengetahui rata-rata perbedaan setiap kelompok perlakuan. Hasil uji lanjut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang

sangat signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok perlakuan dimana  $q = 0,000 < 0,05$ , kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % berbeda sangat signifikan dengan kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 10 % dan sirup ekstrak daun Sawo 15 % dimana  $q = 0,000 < 0,05$ . Kemudian tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % dengan kelompok kontrol positif dimana  $q > 0,05$ .

Tabel 8. Hasil Pengamatan Aktivitas Antibakteri 1 X 24 Jam *Staphylococcus Aureus*

No.	Perlakuan	Zona hambat (mm)			Rata-rata ± SD
		Replikasi			
		1	2	3	
1	FI kontrol negatif	6,23	6,41	6,37	6,34 ± 0,09
2	FII Sirup ekstrak 5 % b/v	9,45	9,38	9,52	9,45 ± 0,07
3	FIII Sirup ekstrak 10 % b/v	11,61	11,57	11,83	11,67 ± 0,14
4	FIV Sirup ekstrak 15 % b/v	13,15	13,32	13,27	13,25 ± 0,087
5	FV kontrol positif (Amoxicillin 25 ppm)	10,07	9,86	10,14	10,02 ± 0,145

Berdasarkan hasil pengujian antibakteri pada pengamatan 1 x 24 jam (tabel 8) menunjukkan bahwa rata-rata diameter zona hambat kelompok kontrol negatif yaitu 6,34 mm, kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % 9,45 mm, kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 10 % 11,67 mm, kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 15 % 13,25 dan kelompok kontrol positif 10,02 mm. Hasil analisis statistik *one way* ANOVA dengan uji lanjut LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar semua kelompok perlakuan dimana  $q = 0,000 < 0,05$ .

### Hasil Uji Toksisitas

#### a) Hasil uji pendahuluan

Uji pendahuluan bertujuan untuk memperoleh dosis awal yang sesuai untuk

digunakan pada uji utama. Dosis awal pada uji pendahuluan dipilih dari tingkatan fixed dose: 5, 50, 300, dan 2000 mg/kgBB sebagai dosis yang diduga dapat menimbulkan efek toksik pada hewan uji. Sediaan uji diberikan tidak lebih dari 1 mL/100 g berat badan hewan pengamatan minimal 24 jam pada setiap dosis. Namun setiap setelah pemberian dosis, dilakukan pengamatan pada 30 menit pertama setelah pemberian sediaan uji.

Pada 4 jam pertama perlu dilakukan pengamatan dengan tujuan melihat gejala toksik yang muncul pada hewan uji, kemudian dilanjutkan dengan pengamatan selama 24 jam pada setiap dosis, hal ini dikarenakan pada 4 jam pertama obat telah terabsorpsi ke dalam tubuh sehingga telah menimbulkan efek. Dilanjutkan pengamatan dengan interval waktu tiap 4 jam selama (BPOM RI, 2014).

Tabel 9. Hasil Pengamatan Uji Pendahuluan

No.	Kelompok dan perlakuan	Jumlah Mencit	Jumlah Mencit mati	Gejala toksisitas					
				1	2	3	4	5	6
1	Normal	1	0	-	-	-	-	-	-
2	Dosis 5 mg/kgBB	1	0	-	-	-	-	-	-
3	Dosis 50 mg/kgBB	1	0	-	-	-	-	-	-
4	Dosis 300 mg/kgBB	1	0	-	-	-	-	-	-
5	Dosis 2000 mg/kgBB	1	0	-	-	-	-	-	-

Keterangan: 1.Jalan mundur, 2.Jalan dengan perut, 3.Tremor, 4.Diare, 5.Salivasi, 6.Lemas (-). Tidak ada gejala

Berdasarkan hasil pada Tabel 9. menunjukkan bahwa tidak ada gejala toksik yang muncul dari dosis 5 mg/kgBB, 50mg/kgBB, 300mg/kgBB dan 2000mg/kgBB dari Sirup ekstrak daun Sawo. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian Sirup ekstrak daun Sawo pada dosis 2000 mg/KgBB masih dapat diterima pada hewan uji tidak mempengaruhi perubahan perilaku seperti jalan

mundur, jalan dengan perut, tremor, diare, salivasi, dan lemas. Berdasarkan hasil penelitian pada uji pendahuluan maka dosis 2000 mg/kgBB ditetapkan sebagai dosis pada uji utama dikarenakan tidak ada kematian dan gejala toksik

#### b) Hasil uji utama

Uji utama bertujuan untuk mengetahui rentang dosis toksik Sirup ekstrak daun Sawo.

Hewan uji yang digunakan pada uji utama dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok normal yang diberikan Na.CMC dan kelompok dosis yang diberi sediaan Sirup ekstrak daun Sawo dengan dosis 2000 mg/KgBB. Masing-masing menggunakan 5 ekor hewan uji pada tiap kelompok.

Sebelum sediaan uji diberikan dilakukan

penimbangan berat badan terlebih dahulu untuk melihat perubahan berat badan sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji. Dilakukan pengamatan awal pada 30 menit pertama setelah pemberian sediaan uji, kemudian pengamatan dilanjutkan setiap jam selama 24 jam pertama dan dilanjutkan pengamatan satu kali sehari selama 14 hari.

Tabel 10. Hasil Pengamatan Uji Utama

No.	Kelompok	Hewan uji	Perlakuan	Mencit yang mati	Gejala toksisitas					
					1	2	3	4	5	6
1	Normal	Mencit 1	Na.CMC 1 %	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 2	Na.CMC 1 %	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 3	Na.CMC 1 %	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 4	Na.CMC 1 %	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 5	Na.CMC 1 %	0	-	-	-	-	-	-
2	-Dosis 2000 mg/kgBB	Mencit 1	Dosis 2000 mg/kgBB	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 2	Dosis 2000 mg/kgBB	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 3	Dosis 2000 mg/kgBB	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 4	Dosis 2000 mg/kgBB	0	-	-	-	-	-	-
		Mencit 5	Dosis 2000 mg/kgBB	0	-	-	-	-	-	-

Berdasarkan hasil pengamatan uji utama menunjukkan bahwa tidak terdapat gejala toksisitas ataupun respon terjadinya kematian terhadap hewan uji yang digunakan selama dalam masa pengamatan 14 hari. Hal ini menunjukkan jika pemberian sediaan uji dosis 2000 mg/kgBB tidak memberikan gejala toksisitas akut yang muncul. Selama dalam 14 hari pengamatan rata-rata bobot hewan uji yang diamati. Perubahan bobot hewan uji selama penelitian tidak menunjukkan perubahan berat badan. Penurunan dan peningkatan bobot hewan dapat

terjadi karena asupan makanan dan aktivitas dari hewan uji.

Toksisitas akut adalah efek berbahaya atau membahayakan yang muncul segera setelah dosis tunggal atau berulang dalam 24 jam (Dewi S dkk, 2023). Sifat toksisitas suatu zat dapat menyebabkan dampak negatif atau gangguan pada mekanisme biologi organisme. Uji toksisitas dapat digunakan untuk mengetahui tingkat toksisitas suatu bahan. Uji toksisitas ini menentukan bahaya atau efek samping suatu senyawa kimia terhadap organisme uji.

Tabel 11. Uji Subkronis Sirup Ekstrak Daun Sawo

No.	Perlakuan	Rerata ± SD Blood Urea Nitrogen (BUN) mg/dL		Rerata ± SD Kreatinin (mg/dL)	
		Hari ke-0	Hari ke-29	Hari ke-0	Hari ke-29
1	Kontrol negatif	59,53 ± 3,95	45,06 ± 19,08	0,63 ± 0,06	0,61 ± 0,16
2	Sirup ekstrak daun Sawo 5 %	58,96 ± 4,66	68,03 ± 7,57	0,74 ± 0,02	0,73 ± 0,090
3	Sirup ekstrak daun Sawo 10 %	63,13 ± 5,48	18,43 ± 4,22	0,54 ± 0,17	0,65 ± 0,11
4	Sirup ekstrak daun Sawo 15 %	70,86 ± 18,87	16,6 ± 0,89	0,73 ± 0,08	0,87 ± 0,095

Berdasarkan hasil uji subkronis (tabel 11) sirup ekstrak daun Sawo pada menunjukkan bahwa rerata nilai Blood Urea Nitrogen mengalami

penurunan melebihi batas normal pada kelompok sirup ekstrak daun Sawo 10 % dan sirup ekstrak daun Sawo 15 %. Sedangkan nilai Kreatinin pada semua

kelompok perlakuan mengalami perubahan. Perubahan yang terjadi pada nilai kreatinin untuk semua kelompok perlakuan tersebut tidak melebihi dari kadar normal kreatinin pada tikus, sehingga hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya indikasi toksisitas pada organ ginjal dengan parameter *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin.

Perubahan yang terjadi pada nilai *Blood Urea Nitrogen* (BUN) yang melebihi batas normal diduga disebabkan karena asupan makanan dan juga kondisi lingkungan, berat dan umur hewan uji yang bervariasi. Hasil penelitian ini dapat menjadi rujukan untuk dilakukan penelitian lanjutan terkait dengan uji toksisitas dengan parameter yang berbeda serta konsentrasi atau dosis tinggi.

## KESIMPULAN

Ekstrak daun Sawo dapat diformulasikan dalam sediaan sirup yang memenuhi syarat uji stabilitas yaitu uji organolpetis, uji homogenitas, pengukuran pH dan uji viskositas. Hasil uji lanjut aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok perlakuan dimana  $q = 0,000 < 0,05$ , kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % berbeda sangat signifikan dengan kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 10 % dan sirup ekstrak daun Sawo 15 % dimana  $q = 0,000 < 0,05$ .

Kemudian aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus* tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan sirup ekstrak daun Sawo 5 % dengan kelompok kontrol positif dimana  $q > 0,05$ . Berdasarkan hasil pengamatan uji toksistas terhadap uji subakut dan uji subkronis menunjukkan bahwa tidak adanya indikasi toksisitas bahan uji terhadap hewan uji tikus.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kemendikbudristek atas bantuan pembiayaan penelitian melalui program Hibah Penelitian Dosen Pemula (PDP) tahun 2024. Ucapan terima kasih kepada pimpinan, staf dan dosen Prodi Farmasi F-MIPA Universitas Pancasakti Makassar serta ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada laboratorium penelitian Universitas Almarisa Madani, laboratorium penelitian fakultas farmasi Unhas, laboratorium penelitian prodi farmasi Universitas Pancasakti Makassar atas dukungan kerjasamanya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

## DAFTAR PUSTAKA

- Binda Arlandi, Charity, Selvi Rahmawati, Anggraeni Janar Wulan, and Uji Toksisitas Akut Oral Ekstrak Biji Kopi Robusta Lampung Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Sprague-Dawley Berdasarkan Guideline Uji OECD No.423." *Guideline Uji OECD No.423 Medula* | 13(5): 870.
- Dewi, Indri Kusuma, and Youstiana Dwi Rusita. 2017. "Uji Stabilitas Fisik Dan Hedonik Sirup Herbal Kunyit Asam Stability And Hedonic Test Of Tumeric Tamarind Syrup." *Jurnal Kebidanan dan Kesehatan Tradisional* 2(2): 79–84.
- Duppa, Muhammad Taufiq, Syachriyani Syachrir, and Anshari Masri. 2023. "Efek Ekstrak Daun Sawo Manila ( Manilkara Zapota ( L .) Van Royen ) Sebagai Adjuvant Antibiotika Amoxicillin Terhadap Resistensi Escherichia Coli Dan Staphylococcus Aureus." 9(2): 302–12.
- Ermawati, Ermawati, and Ananda Ramadani. 2022. "Pemanfaatan Limbah Kulit Buah Semangka (Citrullus Lanatus Linn) Dalam Sediaan Sirup Sebagai Imunostimulan." *Media Farmasi* 18(1): 20.
- Firmansyah, Firmansyah, and Muhhammad Taufiq Duppa. 2022. "Potensi Ekstrak Kulit Buah Terong Belanda (Solanum Betaceum Cav.) Dalam Sediaan Sirup Sebagai Imunomodulator Pencegah Covid-19." *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia* 8(2): 217–30.
- Irianto Tampubolon, Manuppak, Rani Erlianti, and Br Hutabarat. 2023. "Journal of Pharmaceutical and Sciences |Volume 6| No. 4 | OKT-DES | 2023 |pp.1443-1455." 6(4): 1443–55. <https://www.journal-jps.com/>.
- Jap, Arvin Leonard Sumadi, and Ariani Dewi Widodo. 2021. "Diare Akut Yang Disebabkan Oleh Infeksi." *Jurnal Kedokteran Meditek* 27(3): 282–88.
- Mus, Suwahyuni, Fadhilla Maryam, Yuri Pratiwi Utami, and Rosadika Fatimah. 2022. "Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Sembukan (Paederia Foetida L.) Dengan Parameter Kadar Kreatinin Dan BUN Pada Mencit (Mus Musculus) Jantan." *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)* 9(2): 221–27. <http://www.jurnal-pharmaconmw.com/jmpi>.
- Octaviani, Melzi, and Syafrina Syafrina. 2018. "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Dan Kulit Batang Sawo (Manilkara Zapota (L.) Van Royen)." *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 16(2): 131.

- Pratasik, Meyla C. M., Paulina V. Y. Yamlean, and Weny I Wiyono. 2019. "Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Sesewanua (Clerodendron Squamatum Vahl)." *Pharmacon* 8(2): 261.
- Puspita, Weni et al. 2020. "In Vitro Antibacterial Activity of Lime Fruit Juice (Citrus Aurentifolia) on Staphylococcus Aereus Bacteria Article History." *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari* : 38–45. [www.journal.uniga.ac.id](http://www.journal.uniga.ac.id).
- Sani K, Fathnur, Yulawati Yulawati, Herlina Herlina, and Reza Yolandini. 2020. "Uji Efek Tonikum Ekstrak Daun Sawo Manila (Manilkara Zapota) Pada Mencit Putih Jantan (Mus Musculus) Dengan Metode Ketahanan Renang." *Riset Informasi Kesehatan* 9(1): 37.
- Silalahi, Dahlia Kristina, and Ririn Arminsih Wulandari. 2024. "Dampak Faktor Lingkungan Terhadap Kejadian Diare Di Provinsi Sumatera Utara : Analisis Data Survei Kesehatan Indonesia Impact of Environmental Factors on Diarrhea Incidence in North Sumatra Province: Analysis of Indonesian Health Survey Data." 16(September): 204–12.
- Yee, Yong Ka, and Mohamed Saleem Abdul Shukkoor. 2019. "Manilkara Zapota: A Phytochemical and Pharmacological Review." *Materials Today: Proceedings* 29(November 2018): 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.05.688>.