

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIFUNGI SEDIAAN
NANOPATCH MUKOADHESIF EKSTRAK DAUN JERUK
PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JAMUR
Candida albicans PENYEBAB SARIAWAN**

(Skripsi)

**Oleh
ALYA RAHMAH WIDODO
2018031008**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIFUNGI SEDIAAN
NANOPATCH MUKOADHESIF EKSTRAK DAUN JERUK
PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JAMUR
Candida albicans PENYEBAB SARIAWAN**

**Oleh
Alya Rahmah Widodo**

**Skripsi
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

**Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi : **FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIFUNGI SEDIAAN NANOPATCH MUKOADHESIF EKSTRAK DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JAMUR *Candida albicans* PENYEBAB SARIAWAN**

Nama Mahasiswa : **Alya Rahmah Widodo**

No. Pokok Mahasiswa : 2018031008

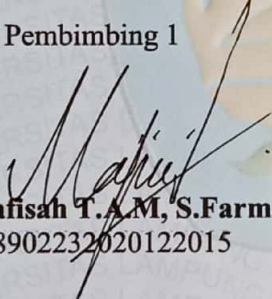
Program Studi : Farmasi


Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2


Andi Nafisah T.A.M., S.Farm., M.Sc.
NIP. 198902232020122015


apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm.
NIP. 232111871023101

MENGETAHUI
Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.
NIP. 19760102003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Andi Nafisah T.A.M, S.Farm., M.Sc.**

Sekretaris : **apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm.**

Penguji
Bukan Pembimbing : **Afriyani, S.Farm., M.Farm.**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 23 April 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul "**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIFUNGI SEDIAAN *NANOPATCH* MUKOADHESIF EKSTRAK DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JAMUR *Candida albicans* PENYEBAB SARIAWAN**" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata cara etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarism. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas Pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 23 April 2024



Alya Rahmah Widodo

NPM. 2018031008

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kabupaten Bogor pada tanggal 30 November 2002 sebagai anak keempat dari pasangan Bapak Dodo Kardarius, S.Pd.I. dan Ibu Yeyen Supriatin. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut: Sekolah Non-formal Madrasah Manbaul Ulum Kab. Bogor pada tahun 2005-2014, Sekolah Dasar (SD) di SDN Gunung Picung 02 Kab. Bogor pada tahun 2008-2014, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 2 Pamijahan Kab. Bogor pada tahun 2014-2017, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 1 Cibungbulang Kab. Bogor pada tahun 2017-2020. Pada tahun 2020 penulis melanjutkan sarjana di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi (SNMPTN).

Sebagai mahasiswa, Penulis menjalani masa perkuliahan dengan aktif dalam beberapa kegiatan, perlombaan dan organisasi. Penulis pernah menjadi asisten dosen Teknologi Formulasi selama 2 tahun, Penulis pernah berkontribusi pada pengabdian dosen dan berkontribusi pada beberapa kepanitian. Selain itu, Penulis berkesempatan menjadi juara pada beberapa perlombaan tingkat nasional dan pernah menjadi finalis pada beberapa kompetisi *papper* tingkat nasional. Penulis juga mengikuti organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi Universitas Lampung selama 2 tahun sebagai kepala departemen kajian strategi dan advokasi. Kemudian penulis juga mengikuti organisasi eksternal kampus yaitu pada komunitas mengajar bimbel Barakah Mandiri Collage sebagai tentor. Berbagai pengalaman dan penghargaan penulis peroleh selama mengikuti organisasi.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Atas izin Allah SWT

Dengan rasa syukur dan kerendahan diri, kupersembahkan karya ini untuk kedua orang tua dan keluarga besar tercinta. Serta ungkapan terima kasih kepada para guru, sahabat dan semua orang yang dengan tulus ikut serta dalam perjalanan hidupku, memberikan doa serta dukungan yang sangat berarti.

Maka nikmat Tuhan kamu yang manakah yang kamu dustakan?
(QS. Ar-Rahmah : 13)

“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanmu tidak akan pernah menjadi takdirku, dan apa yang ditakdirkan untukku tidak akan pernah melewatkanmu”
(Umar bin Khattab)

SANWACANA

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala Rahmat dan Karunia-Nya. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW sehingga skripsi dengan judul “Formulasi dan Uji Aktivitas Antifungi Sediaan *Nanopatch* Mukoadhesif Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) terhadap Jamur *Candida albicans* Penyebab Sariawan” dapat terselesaikan.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Oktafany, M.Pd.Ked selaku Kepala Jurusan Farmasi dan pembimbing akademik atas nasihat, motivasi, kritik, dan saran kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Andi Nafisah Tendri A.M, S.Farm., M.Sc selaku pembimbing I atas kesediannya meluangkan waktu, tenaga, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, saran, kepercayaan diri, menginspirasi dan motivasi kepada penulis yang sangat bermanfaat selama proses penyusunan skripsi;
5. apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm selaku pembimbing II atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyusunan skripsi;
6. Afriyani, S.Farm., M.Farm selaku pembahas atas kesediannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyusunan skripsi;

7. Guru besar inspiratif, Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP selaku dosen pembimbing akademik yang telah membantu dan membimbing dengan sepenuh hati selama penulis menempuh Pendidikan S1 Farmasi di Universitas Lampung;
8. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membimbing dan memberikan ilmu selama proses perkuliahan;
9. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi selama menjalankan studi;
10. Seluruh staf bagian mikrobiologi UPTD Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung yang telah membantu penelitian;
11. Orang terkasih penulis, orang tua yang luar biasa, Mamah Yeyen Supriatin yang tidak pernah henti memberikan kasih sayang, cinta, dukungan, perhatian, nasihat, motivasi serta doanya untuk penulis. Bapa Dodo Kardarius (alm) yang segala nasihat dan kasih sayangnya semasa hidup menjadi penguat dalam hidup penulis. Ungkapan terima kasih dan rasa syukur yang tidak cukup dituliskan dalam secarik kertas. Pa, terima kasih sudah menjadi sosok ayah yang luar biasa yang tak akan tergantikan. Mah, terima kasih banyak sudah menjadi wanita hebat yang sangat menginspirasi dan penulis idolakan serta terima kasih sudah menjadi garda terdepan untuk penulis sampai detik ini;
12. Kakak dan adik penulis, Tete Sri Anisa Widodo tersayang, A nunu, A Danial Kadarsyah Widodo, Teh Ayu, A Aden Gustiar Widodo, Ayu dan adek Akso Diaulhak Widodo yang senantiasa telah memberikan doa, kasih sayang, dukungan moril dan materil, motivasi, serta nasihat kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan sarjana farmasi;
13. Seluruh keluarga besar Bogor dan Ciamis yang yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
14. Keponakan tersayang, Nanan, Lingga, Abang Althaf, Danis, Wafa, Lubna, Baim, yang telah menjadi penghibur bagi penulis;
15. Sahabat-sahabat Bogor Pisan seperjuangan, Agan, Badar, Yati, Dara, Ncop, Sri, Idris, Adnan, Fian, Syifa yang senantiasa selalu saling mendoakan, memberikan semangat, menghibur, *coping mechanishm* dan saling berbagi cerita mengenai pengalaman studi yang dijalankan;

16. Keluarga Besar Bimbel Barakah Mandiri Collage, yang telah menjadi tempat berbagi ilmu dan tempat sejuta inspirasi selama penulis menempuh studi Farmasi;
17. Sahabat-sahabat gasss, Eva, Fitri, Puan, Diah yang senantiasa selalu bersama, saling mendukung satu sama lain, memberikan canda tawa, *coping mechanishm*, semangat dan ilmu selama menjalankan studi Farmasi;
18. Sobat seperbimbingan nanoteknologi, Sekar dan Zafar yang telah memberi semangat, dan berkontribusi banyak untuk menyelesaikan skripsi ini;
19. Keluarga Cemara KKN Pekon Pagar Dalam Pesisir Barat 2023, ibu, bapak, Cipa, Nenek, Kakek, Uncu, Dela, Maylan, Ika, Erid, Hafidz, Diki yang telah menjadi keluarga baru dan berbagi keceriaan dan dukungan hingga saat ini;
20. Sahabat sedari kecil, Liya, Nana, Emay, Pupuh, Teh Nda, Bi Olis, Nisa yang telah memberikan semangat dan doa selama penulis menjalankan studi;
21. Keluarga besar HIMAFARSI Unila, khususnya departemen KASTRAD sebagai tempat pengembangan diri, belajar berorganisasi, dan menjalin relasi;
22. Semua album Taylor Swift (Taylor1989) yang telah menghibur penulis dan meningkatkan suasana hati sedari SMP hingga saat ini;
23. Teman-teman Farmasi 2020, yang senantiasa berbagi dukungan dan keceriaan selama perkuliahan. Serta teman-teman Trombosit 2020 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas kebersamaannya selama ini;
24. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan itu hanya milik Allah SWT. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk masukkan kedepannya. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, April 2024

Penulis

Alya Rahmah Widodo

ABSTRACT

FORMULATION AND ANTIFUNGAL ACTIVITY TEST PREPARATION OF NANOPATCH MUCOADHESIVE KAFFIR LIME (*Citrus hystrix*) AGAINST *Candida albicans* FUNGUS THAT CAUSES THRUSH

By

Alya Rahmah Widodo

Background: Thrush is an opportunistic infectious condition of the oral mucosa characterized by the appearance of ulcers and is known as pseudomembranous candidiasis (Thrush). Kaffir lime leaves (*Citrus hystrix*) contain secondary metabolites that exhibit antifungal activity against *Candida albicans*. Mucoadhesive *patches* offer a targeted treatment solution for thrush, but the compounds in kaffir lime leaf extract are impermeable. Therefore, a spontaneous nanoemulsion delivery system is necessary to optimize the active substances in the *patch* preparation. The aim of this research was to determine the optimum concentration of kaffir lime leaf extract for inhibiting *Candida albicans* fungus, characterize the *nanopatch* preparation, and evaluate the antifungal activity of the *nanopatch* against *Candida albicans*.

Methods: The study design was experimental, focusing on determining the optimum concentration of kaffir lime leaf extract for inhibiting *Candida albicans*, characterizing the *nanopatch* preparation, and conducting antifungal activity tests against *Candida albicans*.

Results: The results revealed that the optimum concentration of kaffir lime leaf extract was found to be 10%, showing an inhibition zone diameter of 17.26 mm categorized as strong inhibition. The 10% concentration of kaffir lime leaf extract was successfully formulated into a nanoemulsion with good clarity, having an average particle size of 295.2 nm, polydispersity of 0.34, zeta potential of -11.13 mV, and a morphology indicating the phase (m/a). The nanoemulsion of kaffir lime leaves was used to formulate *patches* with organoleptic characteristics of elastic citrus-scented edible film, fold resistance exceeding 500 times, pH of 5, average thickness of 0.503 mm, mucoadhesive ability lasting for 240 minutes, and exhibiting antifungal activity against *Candida albicans* with an inhibition zone of 24 mm, classified as strong inhibition.

Conclusion: Kaffir lime leaf extract at a concentration of 10% was found to be optimal for inhibiting *Candida albicans* and can be effectively formulated into a *nanopatch* preparation with potent antifungal properties against *Candida albicans*.

Keywords: antifungal, *Candida albicans*, kaffir lime leaf, nanoemulsion, mucoadhesive patches

ABSTRAK

FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIFUNGI SEDIAAN NANOPATCH MUKOADHESIF EKSTRAK DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP JAMUR *Candida albicans* PENYEBAB SARIAWAN

Oleh

Alya Rahmah Widodo

Latar Belakang: Sariawan adalah kondisi infeksi oportunistik pada mukosa mulut yang ditandai dengan munculnya ulkus dan dikenal dengan istilah *pseudomembranous candidiasis* (Thrush). Daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) mengandung metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antifungi terhadap jamur *Candida albicans*. Patch mukoadhesif menjadi solusi dalam pengobatan sariawan yang tertarget namun senyawa dalam ekstrak daun jeruk purut bersifat impermeabilitas, sehingga diperlukan sistem penghantaran nanoemulsi spontan untuk mengoptimalkan zat aktif dalam sediaan *patch*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi optimum ekstrak daun jeruk purut dalam menghambat jamur *Candida albicans*, karakteristik sediaan *nanopatch* dan uji aktivitas antifungi sediaan *nanopatch* terhadap jamur *Candida albicans*.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental untuk mengetahui konsentrasi optimum ekstrak daun jeruk purut dalam menghambat jamur *Candida albicans*, karakteristik sediaan *nanopatch* dan uji aktivitas antifungi sediaan *nanopatch* terhadap jamur *Candida albicans*.

Hasil: Berdasarkan hasil penelitian, konsentrasi optimum ekstrak daun jeruk purut yaitu 10% dengan diameter zona hambat 17,26 mm termasuk kategori kuat. Ekstrak daun jeruk purut konsentrasi 10% dapat diformulasikan menjadi nanoemulsi dengan kejernihan yang baik yang mempunyai rerata ukuran partikel 295,2 nm; polidispersitas 0,34; potensial zeta -11,13 mV dan morfologi yang menunjukkan fase (m/a). Nanoemulsi daun jeruk purut diformulasikan *patch* dengan karakteristik organoleptik *edible film* beraroma citrus yang elastis; dengan ketahanan lipatan >500 kali; pH 5; rerata ketebalan 0,503 mm; kemampuan mukoadhesif 240 menit; dan menghambat aktivitas antifungi *Candida albicans* sebesar 24 mm dengan kategori kuat.

Kesimpulan: Daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) optimal pada konsentrasi 10% dalam menghambat jamur *Candida albicans* dan dapat diformulasikan menjadi sediaan *nanopatch* yang mampu menghambat menghambat jamur *Candida albicans*.

Kata Kunci : antifungi, *Candida albicans*, daun jeruk purut, nanoemulsi, *patch* mukoadhesif

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR SINGKATAN	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Institusi.....	5
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	6
2.1.1 Definisi Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	6
2.1.2 Morfologi Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	7
2.1.3 Klasifikasi Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	8
2.1.4 Kandungan Tanaman Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	8
2.1.5 Uraian Kandungan Fitokimia Daun Jeruk Purut sebagai Antifungi	9
2.1.6 Manfaat Tanaman Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	11
2.2 Simplisia	11
2.3 Ekstraksi.....	12
2.3.1 Definisi Ekstraksi.....	12
2.3.2 Metode Ekstraksi Maserasi	12
2.4 Delipidasi Ekstrak.....	12

2.5	<i>Candida albicans</i>	13
2.5.1	Morfologi <i>Candida albicans</i>	13
2.5.2	Klasifikasi <i>Candida albicans</i>	13
2.5.3	Patogenesis <i>Candida albicans</i>	14
2.6	Sariawan.....	14
2.6.1	Pengobatan Sariawan	15
2.7	Antifungi	15
2.7.1	Pengertian Antifungi	15
2.7.3	Uji Aktivitas Antifungi	16
2.8	Nanopartikel.....	17
2.9	Nanoemulsi	18
2.10	<i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	19
2.10.1	Komponen <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	19
2.10.2	Evaluasi dan Karakterisasi	20
2.11	<i>Patch</i> Mukoadhesif	21
2.11.1	Struktur Mukosa.....	21
2.11.2	Mekanisme Bioadhesif pada Mukoadhesif <i>Transdermal</i>	22
2.11.3	Kelebihan dan Kekurangan <i>Patch</i> Mukoadhesif	23
2.11.4	Jenis-Jenis Bentuk <i>Patch</i>	24
2.11.5	Tipe <i>Patch</i> Mukoadhesif.....	24
2.11.6	Metode Pembuatan <i>Patch</i> Mukoadhesif	25
2.11.6	Komponen <i>Patch</i> Mukoadhesif	26
2.11.7	Uji Aktivitas Fisik <i>Patch</i> Mukoadhesif	27
2.12	Kerangka Teori	29
2.13	Kerangka Konsep.....	30
2.14	Hipotesis	30
2.14.1	Hipotesis Null (H0).....	30
2.14.2	Hipotesis Alternatif (H1)	30
BAB III METODE PENELITIAN.....		31
3.1	Desain Penelitian	31
3.2	Tempat dan Waktu.....	31
3.2.1	Tempat	31
3.2.2	Waktu.....	32

3.3 Sampel Penelitian.....	32
3.3.1 Buah Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	32
3.3.2 Mikroba Uji Penelitian.....	32
3.3.3 <i>Sabouraud Dextrose Agar</i> (SDA).....	32
3.3.4 Media <i>Nutrien Agar</i> (NA).....	32
3.4 Variabel Penelitian.....	33
3.4.1 Variabel Independen	33
3.4.2 Variabel Dependen.....	33
3.5 Definisi Operasional Variabel.....	33
3.6 Alat dan Bahan.....	34
3.6.1 Alat.....	34
3.6.2 Bahan	35
3.7 Prosedur	35
3.7.1 Determinasi Tanaman	35
3.7.2 Pembuatan Simplisia Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	35
3.7.3 Ekstraksi Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	36
3.7.4 Delipidasi Ekstrak Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	36
3.7.5 Penapisan Fitokimia.....	36
3.7.6 Uji Aktivitas Antifungi Ekstrak Terdelipidasi	37
3.7.7 Optimalisasi Konsentrasi Ekstrak Daun Jeruk Purut	39
3.7.8 Formulasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Jeruk Purut.....	39
3.7.9 Preparasi Nanoemulsi Ekstrak Terdelipidasi Jeruk Purut.....	40
3.7.10 Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Terdelipidasi Jeruk Purut.....	41
3.7.11 Formulasi <i>Nanopatch</i> Mukoadhesif Ekstrak Jeruk Purut	41
3.7.12 Preparasi <i>Nanopatch</i> Mukoadhesif Ekstrak Daun Jeruk Purut....	41
3.9 Analisis Data	43
3.9.1 Analisis Univariat	43
3.9.2 Analisis Bivariat.....	44
3.10 Etika Penelitian	44
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	45
4.1 Hasil	45
4.1.1 Hasil Determinasi Tanaman Jeruk Purut	45
4.1.2 Hasil Rendemen Simplisia dan Ekstrak	45
4.1.3 Hasil Delipidasi Ekstrak	46

4.1.4 Hasil Penetapan Parameter Uji Spesifik	46
4.1.5 Hasil Penapisan Fitokimia	47
4.1.6 Hasil Uji Pendahuluan Aktivitas Antifungi <i>Candida albicans</i>	48
4.1.7 Hasil Penentuan Konsentrasi Optimum	53
4.1.8 Hasil Preparasi SNEDDS.....	54
4.1.9 Hasil Karakteristik formula SNEEDS	55
4.1.10 Hasil Preparasi <i>Nanopatch</i>	58
4.1.11 Hasil Karakteristik Formula <i>Patch</i> Nanoemulsi	59
4.2 Pembahasan.....	64
4.2.1 Rendemen Ekstrak Daun Jeruk Purut	64
4.2.2 Delipidasi Ekstrak.....	64
4.2.3 Parameter Uji Spesifik	65
4.2.4 Penapisan Fitokimia.....	65
4.2.5 Uji Pendahuluan Aktivitas Anti Jamur <i>Candida albicans</i>	66
4.2.6 Penentuan Konsentrasi Optimum	68
4.2.7 Preparasi dan Karakteristik SNEDDS	68
4.2.9 Preparasi dan Karakteristik <i>Patch</i>	72
BAB V PENUTUP.....	76
5.1 Simpulan	76
5.2 Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Morfologi Tanaman Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	7
Tabel 2. Klasifikasi Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	8
Tabel 3. Kandungan Kulit Buah Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	9
Tabel 4. Kandungan Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	9
Tabel 5. Klasifikasi <i>Candida albicans</i>	13
Tabel 6. Definisi Operasional Variabel	33
Tabel 7. Kekuatan Antifungi Berdasarkan Zona hambat	39
Tabel 8. Formulasi Nanoemulsi	39
Tabel 9. Formulasi <i>Nanopatch</i> mukoadhesif.....	41
Tabel 10. Hasil Rendemen Tanaman Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	45
Tabel 11. Hasil Uji Organoleptik Simplisia dan Ekstrak Daun Jeruk Purut	47
Tabel 12. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol	47
Tabel 13. Hasil Diameter Uji Pendahuluan Zona Hambat Ekstrak Etanol 96% ..	49
Tabel 14. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Diameter Zona Hambat.....	50
Tabel 15. Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Diameter Zona Hambat Ekstrak Etanol.....	50
Tabel 16. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Diameter Zona Hambat Ekstrak Etanol 96% ..	51
Tabel 17. Hasil Diameter Uji Pendahuluan Zona Hambat Ekstrak Jeruk	52
Tabel 18. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Diameter Zona Hambat.....	52
Tabel 19. Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Diameter Zona Hambat Ekstrak Daun.....	53
Tabel 20. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Diameter Zona Hambat Ekstrak Daun	53
Tabel 21. Formulasi <i>Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS) ...	54
Tabel 22. Hasil Uji Persen Transmitan Nanoemulsi	56
Tabel 23. Hasil Karakterisasi Ukuran Partikel, Polidispersitas dan Potensial Zeta	56
Tabel 24. Formulasi <i>Nanopatch</i> Ekstrak Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	58
Tabel 25. Hasil Uji Organoleptik pada <i>Patch</i>	59
Tabel 26. Hasil Pengujian <i>Folding Endurance</i> pada <i>Patch</i>	60

Tabel 27. Pengujian pH pada Sediaan <i>Patch</i>	60
Tabel 28. Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i>	61
Tabel 29. Hasil Uji Waktu Mukoadhesif <i>Patch</i>	61
Tabel 30. Hasil Diameter Uji Zona Hambat Sediaan Nanoemulsi dan.....	62
Tabel 31. Hasil Uji Normalitas Diameter Zona Hambat Sediaan Nanoemulsi dan Sediaan <i>Patch</i> terhadap Jamur <i>Candida albicans</i>	63
Tabel 32. Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Diameter Zona Hambat Sediaan.....	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	6
Gambar 2. Morfologi <i>Candida albicans</i>	13
Gambar 3. Bentuk Sistem Penghantaran Nanopartikel	18
Gambar 4. Struktur Mukosa Mulut.....	22
Gambar 5. Mekanisme Bioadhesif pada Mukoadhesif <i>Transdermal</i>	23
Gambar 6. Jenis-Jenis Bentuk <i>Patch</i>	24
Gambar 7. Kerangka Teori	29
Gambar 8. Kerangka Konsep.....	30
Gambar 9. Alur Optimalisasi Konsentrasi Ekstrak Daun Jeruk Purut	39
Gambar 10. Preparasi Metode <i>Solvent Casting</i>	42
Gambar 11. Hasil Delipidasi Ekstrak Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>).....	46
Gambar 12. Hasil Uji Pendahuluan Zona Hambat Ekstrak Daun Jeruk.....	49
Gambar 13. Gambar Uji Pendahuluan Zona Hambat Ekstrak Terdelipidasi	51
Gambar 14. Sediaan <i>Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS)..	55
Gambar 15. Hasil Karakterisasi Morfologi SNEDDS Ekstrak Daun.....	57
Gambar 16. Sediaan <i>Nanopatch</i> Ekstrak Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i>)	58
Gambar 17. Uji Daya Hambat Sediaan Nanoemulsi dan Sediaan <i>Patch</i>	62

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Persetujuan Etik	90
Lampiran 2. Determinasi Tanaman	91
Lampiran 3. Sertifikat Jamur <i>Candida albicans</i>	93
Lampiran 4. Kegiatan Penelitian	94
Lampiran 5. Analisis Data	101
Lampiran 6. Hasil Uji Ukuran Partikel	104

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mulut merupakan bagian dari organ pencernaan dan berfungsi sebagai tempat masuknya makanan dan minuman ke dalam tubuh. Sesuai dengan fungsinya, mulut dapat berperan sebagai tempat munculnya penyakit. Penyakit mulut yang paling umum terjadi adalah sariawan atau dikenal dengan istilah *pseudomembranous candidiasis (Thrush)* yang merupakan kondisi dimana adanya infeksi oportunistik pada mukosa mulut dan ditandai dengan munculnya ulkus yang menimbulkan rasa nyeri berulang-ulang pada pipi, gusi, bibir bahkan lidah (Atalay *et al.*, 2022; Li & Zhang, 2016; Sanchez *et al.*, 2020). Sariawan mempunyai prevalensi tertinggi dalam ulserasi penyakit mulut yaitu sebesar 25% dari populasi umum (Amtha *et al.*, 2017). Salah satu penyebab sariawan adalah infeksi jamur. Infeksi jamur di Indonesia didukung dengan adanya iklim tropis yang memudahkan dalam perkembangbiakannya. Spesies patogen yang menyebabkan infeksi jamur tertinggi yaitu jamur *Candida albicans* (Marbun, 2020).

Candida albicans termasuk mikroba flora normal yang mampu beradaptasi pada tubuh manusia yang terdapat pada rongga mulut, urogenital, saluran cerna, dan kulit. Pertumbuhan *Candida albicans* yang berlebihan dapat menyebabkan infeksi oportunistik sehingga menimbulkan sariawan (Khafidhoh *et al.*, 2015). Pengobatan sariawan ini bervariasi, mulai dari obat kumur, obat tetes, salep, steroid topikal dan antibiotik. Pengobatan sariawan akibat *Candida albicans* umumnya menggunakan antibiotik namun pemberian yang tidak rasional dapat menyebabkan resistensi antibiotik sehingga alternatif lain menggunakan obat tetes (Sophia *et al.*, 2021). Dua tahun terakhir terdapat kasus penarikan obat

tetes topikal yang mengandung *policresulen* yang digunakan untuk sariawan karena dapat membunuh mikroba di area mulut, namun efek samping yang ditimbulkan dapat menyebabkan nekrosis atau kematian jaringan sehingga penyembuhan sariawan lebih lama (BPOM, 2018; Sandy & Irawan, 2019).

Indonesia merupakan negara *biodiversity* dengan jumlah 30.000 jenis tumbuhan yang beragam. Keanekaragaman hayati ini termasuk terbesar kedua di dunia setelah Brazil dan diantara jenis tumbuhan tersebut, sekitar 7.000 memiliki manfaat sebagai obat (Yulina, 2017). Masyarakat kini menerapkan *back to nature* dengan memanfaatkan penggunaan obat tradisional dari bahan alam, mudah didapatkan dan mempunyai tingkat efek samping yang rendah, salah satu tanamannya yaitu daun jeruk purut. Jeruk purut dengan nama khas Lampung limau sekrahan merupakan tanaman yang dikembangkan di daerah Lampung Utara Provinsi Lampung sejak dua dekade terakhir (Kementan, 2020). Daun jeruk purut dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai bahan masakan dari berbagai jenis olahan (Kementan, 2020). Daun jeruk purut memiliki kandungan metabolit sekunder dan senyawa alami yang berpotensi untuk menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* dengan rerata 0.89 ± 0.05 cm pada konsentrasi 10% (Sophia *et al.*, 2021). Variasi konsentrasi 10%, 20% dan 40% menunjukkan zona hambat lemah hingga kuat terhadap *Candida albicans*.

Sistem penghantaran obat sariawan menjadi perhatian khusus, dalam penelitian yang dilakukan pada 18 pasien penderita sariawan dengan perlakuan pemberian obat sediaan semi solid topikal mengalami beberapa efek samping seperti mati rasa, kesemutan, rasa tidak nyaman dan nyeri lokal pada sariawan (Sandy & Irawan, 2019). Pada pemberian antibiotik oral dapat menurunkan respon fisiologis dan farmakologis karena melewati metabolisme lintas pertama. Penghantaran obat *transdermal* dapat menjadi solusi karena sistem penghantaran yang tertarget dan tidak melewati metabolisme lintas pertama, sehingga mampu meminimalkan efek samping dan mampu meningkatkan respon fisiologis dan farmakologis pada obat (Andriani *et al.*, 2021). Saat ini pengobatan dengan penghantaran *patch transdermal* mukoadhesif pada sariawan belum dimanfaatkan dengan maksimal, karena banyak zat aktif obat

yang memiliki sifat impermeabilitas atau tidak dapat menembus kulit atau mukosa (Suryani *et al.*, 2022).

Nanopartikel merupakan *trend* baru dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Nanopartikel mampu menghantarkan dengan ukuran partikel yang terdispersi 10 – 1000 nm atau skala per seribu mikron (Ahdyani *et al.*, 2020). Kecilnya ukuran partikel dapat menyebabkan terjadinya peningkatan penetrasi zat aktif kedalam *stratum korneum* pada mukosa (Rabiei *et al.*, 2020). Nanopartikel berperan sebagai penghantar pada sistem yang ditargetkan dengan tujuan meningkatnya efisiensi terapeutik pada obat. Selain itu, nanopartikel dapat meningkatkan afinitas dari sistem, hal ini disebabkan karena adanya peningkatan luas kontak permukaan dalam jumlah yang sama. Nanopartikel memiliki bentuk dan kriteria yang bermacam macam, salah satunya dapat berupa sistem obat dalam matriks nanoemulsi (Pandey *et al.*, 2022).

Sistem obat dalam bentuk nanoemulsi dapat meningkatkan stabilitas fisik terhadap komponen bioaktif, karena terdispersinya zat dalam sistem *aqueous* dengan baik sehingga dapat melindungi kerusakan kimiawi (Puspitasari *et al.*, 2022). Penggunaan bentuk nanoemulsi pada *patch* mukoadhesif dapat meningkatkan dan memaksimalkan kerja dari ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang disebabkan oleh luasnya permukaan pada nanoemulsi dalam *patch* yang memungkinkan terjadinya penetrasi dengan cepat. Oleh karena itu, nanoemulsi pada *patch* dapat menjadi penghantar obat yang baik untuk sistem target pada mukosa.

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui konsentrasi optimal ekstrak daun jeruk purut terhadap efektivitas antifungi *Candida albicans* sebagai alternatif pengobatan (*back to nature*) dengan sistem yang tertarget menggunakan pengembangan nanoteknologi nanoemulsi pada basis *patch* yang dapat dimanfaatkan sebagai pengembangan pengobatan sariawan dalam dunia kefarmasian.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah konsentrasi ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang optimum dalam menghambat jamur *Candida albicans* penyebab sariawan pada mulut?
2. Apakah konsentrasi optimum ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) dapat diformulasikan menjadi sediaan *nanopatch* ?
3. Bagaimana karakteristik fisik sediaan *nanopatch* yang mengandung ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*)?
4. Bagaimana efektivitas dari sediaan *nanopatch* dalam menghambat aktivitas jamur *Candida albicans* penyebab sariawan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui konsentrasi optimum ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) sebagai antifungi *Candida albicans* penyebab sariawan sehingga dapat diformulasikan dalam sediaan *nanopatch* dan mendapatkan aktivitas antifungi *Candida albicans*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mendapatkan konsentrasi ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang efektif dalam menghambat jamur *Candida albicans* penyebab sariawan pada mulut.
2. Untuk mendapatkan konsentrasi optimum ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang dapat diformulasikan menjadi sediaan *nanopatch*.
3. Untuk mengetahui aktivitas fisik sediaan *nanopatch* yang mengandung ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*).
4. Untuk mengetahui efektifitas dari sediaan *nanopatch* dalam menghambat aktivitas jamur *Candida albicans* penyebab sariawan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti mengenai pemanfaatan tanaman herbal daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) dimulai dari pengambilan daun jeruk purut, pembuatan simplisia, ekstraksi, formulasi sediaan *nanopatch* hingga melakukan uji aktivitas fisik sediaan *nanopatch* daun jeruk purut serta uji antifungi terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans*.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi ilmiah untuk penelitian dalam pengembangan sediaan *nanopatch* ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*). Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat meningkatkan penelitian dalam pemanfaatan bahan alam berbasis *agromedicine* agar dapat menunjang pencapaian visi Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai prodi yang unggul dengan kekhususan pemanfaatan bahan alam berbasis *agromedicine*.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi kepada masyarakat mengenai manfaat daun jeruk purut (*Citrus hystrix*), dengan harapan dapat meningkatkan kesadaran dan minat masyarakat untuk dapat memanfaatkan dan membudidayakan daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) sebagai tanaman obat yang memiliki manfaat sebagai obat sariawan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

2.1.1 Definisi Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Jeruk purut (*Citrus hystrix*) adalah tumbuhan asli Indonesia yang merupakan spesies terbesar di Asia Tenggara. Jeruk purut memiliki nama khas pada setiap daerah di Indonesia, Limau Sekrahan merupakan nama khas dari Bahasa Lampung. Tumbuhan ini kaya akan molekul bioaktif seperti minyak esensial, senyawa fenolik, dan gliserolipida. Tanaman jeruk purut memiliki berbagai manfaat, seperti sebagai antioksidan, antiseptik, hepatoprotektif, kardiovaskuler, antibakteri, antiinflamasi, antitumor, dan antiviral, yang dapat dihasilkan dari ekstrak daun, kulit buah, dan rantingnya (Wahyuni *et al.*, 2023; Zamzamiyah & Ashari, 2020; Jamaludin *et al.*, 2017).



Gambar 1. Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)
(Dokumentasi Pribadi)

2.1.2 Morfologi Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Berdasarkan buku flora, tanaman jeruk purut termasuk dalam kategori tanaman perdu yang memiliki banyak manfaat, terutama pada buah dan daunnya. Daun jeruk purut memiliki tangkai yang sebagian melebar sebagai anak daun, dengan helai berbentuk lonjong hingga memanjang, dan memiliki tepi yang bergelombang serta bagian pangkal yang bulat atau tumpul. Daun jeruk purut memiliki panjang sekitar 8 hingga 15 cm dan lebar 2 hingga 6 cm, dengan permukaan yang halus dan beberapa bintik bening. Permukaan atas daun jeruk purut berwarna hijau tua berkilau, sementara permukaan bawahnya berwarna hijau muda kekuning-kuningan yang sedikit buram. Saat daun jeruk purut diremas, akan menghasilkan aroma harum khas dari daun jeruk purut. Jeruk purut juga menghasilkan bunga berbentuk bintang yang berwarna kemerah-merahan atau kekuning-kekuningan, sedangkan buah jeruk purutnya berbentuk bulat telur dengan kulit hijau yang keriput dan berbintik-bintik, serta memiliki rasa asam yang agak pahit (Stennis, 2002).

Tabel 1. Morfologi Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Karakter Morfologi	Keterangan
Bentuk	Lanset
Warna permukaan atas	Hijau, berbintik-bintik dan mengkilap
Warna permukaan bawah	Hijau muda dan berbintik-bintik
Panjang dan lebar	6–10 cm dan 2-4 cm
Tepi	Bergerigi
Ujung	Tumpul hingga meruncing
Pangkal	Membulat atau tumpul
Pertulangan daun	Menyirip
Daging	Seperti kertas
Warna tangkai	Berwarna hijau muda
Panjang tangkai	0,3-0,6 cm
Bentuk tangkai	Pipih dan melebar

Tabel 1 merupakan hasil penelitian karakteristik morfologi pada daun jeruk purut yang menunjukkan sifat yang sesuai dengan morfologi daun jeruk purut dalam buku flora (Wahyuni *et al.*, 2023).

2.1.3 Klasifikasi Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Jeruk purut mempunyai klasifikasi taksonomi sebagai berikut :

Tabel 2. Klasifikasi Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)
(Nasution, 2020; Hakim *et al.*, 2019)

Klasifikasi Taksonomi	Keterangan Klasifikasi
Kingdom	Plantae
Sub kingdom	Tracheobionta
Super divisi	Spermatophyta
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida
Sub kelas	Rosidae
Ordo	Sapindales
Famili	Rutaceae
Genus	Citrus
Spesies	<i>Citrus hystrix</i> Dc
Sinonim	<i>Citrus paeda</i> Miq

2.1.4 Kandungan Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Tanaman jeruk purut (*Citrus hystrix*) mempunyai kandungan senyawa bioaktif metabolit sekunder yang mempunyai efek farmakologis atau toksikologis kepada manusia atau hewan. Tanaman jeruk purut mempunyai kandungan yang beragam mulai dari buah, kulit buah dan daun. Berikut merupakan kandungan dari buah, kulit buah dan daun.

1. Buah Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Kandungan Buah jeruk purut melalui metode ABTS dengan perhitungan IC_{50} mengandung antioksidan yang kuat karena terdapat senyawa yang berperan sebagai antioksidan diantaranya flavonoid, vitamin C, fenol, saponin dan tanin (Puspitasari & Sumantri, 2019; Rauf *et al.*, 2014).

2. Kulit Buah Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Kandungan kulit buah jeruk purut (*Citrus hystrix*) melalui ekstraksi dengan metode maserasi etanol 70% terdapat pada tabel berikut :

Tabel 3. Kandungan Kulit Buah Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Uji Fitokimia	Hasil	Kesimpulan
Flavonoid	+	Ada
Alkaloid (<i>Mayer</i>)	+	Ada
Alkaloid (<i>dragendorff</i>)	-	Tidak ada
Alkaloid (<i>Bauchard</i>)	-	Tidak ada
Saponin	+	Ada
Tanin	-	Tidak ada

Kandungan kulit buah jeruk purut (*Citrus hystrix*) yaitu flavonoid, alkaloid dan saponin (Aprilyanie *et al.*, 2023).

3. Daun Jeruk Purut

Kandungan daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) melalui proses ekstraksi dengan maserasi etanol 96% terdapat pada tabel berikut :

Tabel 4. Kandungan Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Uji Fitokimia	Hasil	Kesimpulan
Flavonoid	Fluoresensi kuning intensif	(+)
Saponin	Terbentuk busa stabil	(+)
Tanin	Hitam kehijauan	(+)
Triterpenoid	Cincin kecoklatan	(+)
Steroid	Cincin kecoklatan	(-)
Alkaloid	Menggunakan pereaksi <i>dragendorff</i> terbentuk endapan jingga dengan pereaksi mayer terbentuk endapan kuning	(+)
Minyak Atrsi	Terdapat aroma bau khas yang dihasilkan oleh residu	(+)

Kandungan daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yaitu flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, alkaloid dan minyak atsiri (Qonitah *et al.*, 2022).

2.1.5 Uraian Kandungan Fitokimia Daun Jeruk Purut sebagai Antifungi

1. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa aktif dalam tumbuhan yang memiliki kemampuan larut dalam air dan memiliki kemampuan untuk mendenaturasi protein sel serta mengkerutkan dinding sel. Dengan demikian, flavonoid dapat menyebabkan *lisis* dinding sel jamur melalui pembentukan kompleks dengan protein membran sel. Proses pembentukan kompleks ini mengakibatkan kerusakan pada membran sel dengan mengubah permeabilitas sel, mengakibatkan kehilangan isi

sel di dalam sitoplasma, dan pada akhirnya menghambat pertumbuhan sel atau menyebabkan kematian sel (Khafidhoh *et al.*, 2015).

2. Saponin

Saponin merupakan metabolit sekunder yang sering ditemukan dalam bentuk glikosida sebagai *glycoside amphipatik* atau glikosida yang memiliki sifat baik hidrofilik maupun lipofilik (Agung, 2017). Mekanisme antifungi yang dimiliki oleh saponin terletak pada kemampuannya untuk membentuk kompleks dengan sterol dalam membran fungi, mengakibatkan pembentukan pori-pori pada *lipid bilayer* yang pada gilirannya merusak integritas membran dan meningkatkan permeabilitas sel. Saponin bekerja sebagai agen antifungi dengan menghancurkan lemak dalam membran sel, yang mengakibatkan gangguan dalam permeabilitas membran sel. Titik didih saponin adalah di atas 90 °C (Sophia *et al.*, 2021).

3. Tanin

Tanin termasuk metabolit sekunder yang disintesis melalui jalur asam sikimat atau *phenylpropanoid pathway* (Qonitah *et al.*, 2022). Tanin mampu menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* dengan cara mempengaruhi perubahan permeabilitas membran sel sehingga terjadi penurunan volume yang menyebabkan sel-sel berlubang dan menyusut hingga hilangnya fungsi metabolisme dan menyebabkan sel hancur (Khafidhoh *et al.*, 2015).

4. Triterpenoid

Triterpenoid terdiri dari tiga molekul monoterpena atau enam unit isoprena dengan rumus kimia $C_{30}H_{48}$. Sebagai contoh, kolesterol dan sterol termasuk dalam kategori triterpenoid. Dalam struktur membran sel hewan, kolesterol menjadi komponen utama yang memiliki peran penting dalam menjaga integritas membran sel dan mengatur kelenturan membran untuk menjaga suhu tubuh yang tepat (Agung, 2017). Triterpenoid merupakan senyawa bioaktif yang dapat berperan sebagai antifungi, dengan menghambat pertumbuhan pada jamur melalui perkembangan spora dan sitoplasma. Selain itu, triterpenoid

menyebabkan kerusakan koagulasi sel, sitoplasmik membran, dan gangguan proton pada sel jamur (Sari *et al.*, 2022).

5. Alkaloid

Alkaloid diproduksi oleh tanaman yang mengandung nitrogen dalam struktur molekulnya dan dapat ditemukan di berbagai bagian tumbuhan seperti biji, buah, batang, akar, daun, dan organ lainnya. Alkaloid dihasilkan melalui proses biosintesis yang berasal dari asam amino (Agung, 2017). Pada daun jeruk purut, alkaloid berperan sebagai agen antifungi dengan cara merusak membran sel. Alkaloid berikatan kuat dengan ergosterol dan membentuk pori-pori yang menyebabkan kebocoran pada membran sel, menghasilkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki pada sel dan mengakibatkan kematian sel fungi (Sophia *et al.*, 2021).

2.1.6 Manfaat Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Berdasarkan kandungan metabolit sekunder yang beragam, tanaman ini dapat dimanfaatkan dalam bidang pengobatan. Kandungan daun jeruk purut sebagai zat aktif dapat menghambat aktivitas jamur *Candida albicans* (Sophia *et al.*, 2021).

2.2 Simplisia

Simplisia adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan tumbuhan obat yang belum mengalami proses pengolahan selain pengeringan yang digunakan sebagai bahan baku dalam pembuatan obat. Tujuan dari proses pembuatan simplisia pada tumbuhan adalah untuk menjaga, mempertahankan kualitas, dan mengurangi kadar airnya. Pengeringan simplisia dapat dilakukan dengan penjemuran di bawah sinar matahari, diangin-angin, atau menggunakan oven dengan suhu tidak lebih dari 60 °C. Simplisia dibagi menjadi dua kategori, yaitu simplisia nabati dan simplisia hewani atau mineral. Simplisia nabati yang telah dikeringkan akan memiliki umur simpan yang panjang karena tidak rentan terhadap pertumbuhan kapang dan jamur, sehingga dapat dimanfaatkan dalam jangka waktu yang lama (Kemenkes, 2017).

2.3 Ekstraksi

2.3.1 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses di mana komponen atau zat dipisahkan dengan menggunakan pelarut (Kemenkes, 2017). Komponen atau zat yang diekstraksi biasanya merupakan senyawa-senyawa metabolit sekunder yang dipisahkan dari biomassa atau bagian yang tidak dibutuhkan karena dapat mengganggu efektivitas khasiat bahan aktifnya (BPPT, 2017). Metode ekstraksi dapat dibagi menjadi metode konvensional dan modern, dan pemilihan metode tersebut bergantung pada sifat bahan, stabilitas metabolit sekunder, biaya, waktu, dan kualitas yang diinginkan (Agung, 2017).

2.3.2 Metode Ekstraksi Maserasi

Maserasi merupakan suatu teknik ekstraksi yang sederhana dengan merendam bahan baku dalam pelarut pada sebuah wadah dan dibiarkan pada suhu ruangan selama beberapa waktu hingga tercapai kesetimbangan (titik jenuh) antara konsentrasi senyawa metabolit dalam larutan ekstrak dengan konsentrasi senyawa metabolit dalam bahan. Keunggulan dari metode maserasi termasuk peralatan yang simpel, biaya yang terjangkau, dan tidak memerlukan pemanasan. Oleh karena itu, metode ini lebih aman digunakan untuk senyawa yang sensitif terhadap panas (*termolabile*) (Agung, 2017).

2.4 Delipidasi Ekstrak

Delipidasi ekstrak merupakan proses penghilangan senyawa yang tidak memiliki efek farmakologi yang berperan sebagai senyawa pengotor seperti klorofil, lipid, protein, lilin dan resin (zat pengotor). Proses delipidasi bertujuan untuk mendapatkan ekstrak dengan kadar bahan aktif yang lebih murni dibandingkan dengan ekstrak kasarnya. Delipidasi berperan penting karena keberadaan senyawa atau zat yang merugikan dapat mempengaruhi kestabilan dan mengurangi kadar senyawa aktif dalam ekstrak (Armadany *et al.*, 2022; Akib *et al.*, 2021).

2.5 *Candida albicans*

2.5.1 Morfologi *Candida albicans*

Candida albicans merupakan jamur gram positif dan termasuk flora normal yang berada pada mukosa oral, saluran pencernaan, dan vagina.



Gambar 2. Morfologi *Candida albicans* (Frobisher, 1983)

Gambar diatas merupakan spesies *Candida albicans* dalam kultur jaringan, yang memiliki bentuk sel oval dengan tunas mirip sel ragi dan berukuran sekitar 3-6 μm . Reproduksi *Candida albicans* terjadi melalui pertumbuhan tunas yang terus memanjang, membentuk struktur hifa semu. *Candida albicans* termasuk jenis jamur yang tumbuh dengan cepat, dalam rentang waktu 48-72 jam. Karakteristik *Candida albicans* yaitu mengalami *dimorfisme*, artinya selain bentuk ragi dan hifa semu, *Candida albicans* juga dapat menghasilkan hifa sejati. Ketika ditanam pada media agar pada suhu 37 °C selama 24 jam, *Candida albicans* akan membentuk koloni yang lembut dengan warna krem dan bau yang mirip dengan ragi (Talapko *et al.*, 2021).

2.5.2 Klasifikasi *Candida albicans*

Jamur *Candida albicans* diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 5. Klasifikasi *Candida albicans* (Frobisher, 1983)

Klasifikasi	Keterangan klasifikasi
Divisi	Thallophyta
Subdivisi	Fungi
Kelas	Deuteromycetes
Ordo	Moniliales
Famili	Cryptococcaceae
Genus	<i>Candida</i>
Spesies	<i>Candida albicans</i>

2.5.3 Patogenesis *Candida albicans*

Menurut Khafidhoh (2015) tahapan patogenesis *Candida albicans* dalam rongga mulut terbagi menjadi tiga tahapan yaitu:

1. Tahap Akuisisi

Tahap akuisisi merupakan proses di mana sel-sel jamur memasuki rongga mulut. Biasanya, tahap ini terjadi melalui makanan dan minuman yang dikonsumsi dan mengandung kontaminasi jamur *Candida albicans*.

2. Tahap Stabilitas Pertumbuhan

Tahap stabilitas pertumbuhan adalah fase lanjutan di mana *Candida albicans* yang telah memasuki rongga mulut akan menetap, berkembang, dan membentuk populasi di dalamnya. Saliva dalam rongga mulut yang terus-menerus bergerak menyebabkan *Candida albicans* dapat tertelan bersama dengan saliva dan keluar dari mulut. Tahap ini merupakan tahap awal dari potensi terjadinya infeksi. Faktor lain yang mempengaruhinya yaitu penggunaan gigi palsu dan kebersihan rongga mulut.

3. Tahap Perlekatan (adesi) dan Penetrasi

Tahap perlekatan (adesi) dan penetrasi adalah fase di mana terjadi interaksi antara sel *Candida albicans* dengan sel *host*. Proses penetrasi ke dalam sel inang dipengaruhi oleh kemampuan *Candida albicans* untuk menempel pada sel inang, merusaknya, dan masuk ke dalamnya. Infeksi yang disebabkan oleh *Candida albicans* dapat bertahan lebih lama karena enzim *fosfolipase* yang dimiliki oleh jamur *Candida albicans*. Penetrasi yang terus-menerus dapat menyebabkan iritasi dan luka lokal yang menjadi pintu masuk bagi jamur untuk menginfeksi mulut.

2.6 Sariawan

Sariawan atau *pseudomembranous candidiasis (Thrush)* merupakan infeksi pada rongga mulut yang menjadi habitat sejumlah besar spesies

mikroorganisme yang hidup berdampingan satu sama lain sebagai mikrobiota normal. Terdapat lebih dari 20 spesies candida yang menyebabkan oportunistik, *Candida albicans* adalah jamur yang umum terjadi pada individu sehat. *Candida albicans* umumnya merupakan flora normal yang dapat ditemukan dalam rongga mulut yang sehat pada konsentrasi rendah. Sariawan atau *pseudomembranous candidiasis (Thrush)* adalah infeksi oportunistik yang disebabkan oleh pertumbuhan jamur permukaan dalam jumlah banyak. Biasanya dijumpai pada lidah, mukosa rongga mulut, dan palatum lunak (Sandy & Irawan, 2019).

2.6.1 Pengobatan Sariawan

Terapi untuk sariawan atau kandidiasis *pseudomembranosa (Thrush)* melibatkan dua jenis terapi utama. Terapi kausatif melibatkan pemberian antifungi dalam bentuk suspensi oral atau tablet nystatin dan ketokonazole. Selain itu, terapi paliatif atau simptomatik dilakukan dengan memberikan obat antiinflamasi topikal, seperti *benzydiamine* HCl, sebagai obat kumur 5 ml larutan tiga kali sehari. *Benzydiamine* ini juga dapat digunakan sebagai anestesi topikal untuk meredakan rasa sakit atau ketidaknyamanan pada area sariawan. Semakin akut kondisi sariawan, pasien dapat diberikan terapi suportif, termasuk pemberian multivitamin seperti vitamin B kompleks, vitamin C, vitamin E, dan seng (Sandy & Irawan, 2019).

2.7 Antifungi

2.7.1 Pengertian Antifungi

Penyakit yang disebabkan oleh jamur akan menimbulkan infeksi yang bermacam macam sesuai dengan jenis jamur penyebabnya. Antifungi merupakan aktivitas senyawa baik sintetis maupun alami yang dapat menghambat pertumbuhan jamur bahkan membunuh jamur. Pada penyembuhan infeksi, antifungi yang sering digunakan adalah antibiotik (Minarni *et al.*, 2020).

2.7.3 Uji Aktivitas Antifungi

A. Metode Difusi

Metode difusi diklasifikasikan sebagai berikut :

1. Metode *Disk Diffusion*

Pengujian antifungi yang dikenal sebagai metode *disk diffusion* atau metode cakram melibatkan penggunaan cakram yang mengandung agen antifungi, yang kemudian ditempatkan pada media agar yang telah ditanami dengan jamur. Hal ini bertujuan untuk mengamati zona bening yang terbentuk di sekitar cakram sebagai indikasi penghambatan pertumbuhan jamur (Soleha, 2015; Pratiwi, 2008).

2. *Cup-plate Technique*

Metode *cup-plate technique*, atau dikenal juga sebagai metode sumuran, adalah suatu metode pengujian antifungi yang memiliki kemiripan dengan metode *disk diffusion*, namun berbeda dalam hal penggunaan lubang sumuran sebagai media uji pertumbuhan sampel antifungi, di mana zat yang diuji akan menyebar dari permukaan atas media agar ke lapisan bawah media agar (Nurhayati *et al.*, 2020; Pratiwi, 2008).

3. *E-test*

Metode *E-test* adalah suatu metode pengujian antifungi yang menggunakan strip plastik yang mengandung antifungi dalam konsentrasi bervariasi, mulai dari yang terendah hingga yang tertinggi. Strip tersebut kemudian ditempatkan di atas media yang telah ditanami jamur (Pratiwi, 2008).

4. *Ditch Plate Technique*

Metode *Ditch Plate Technique* disebut juga metode parit yang merupakan metode uji antifungi dimana *ditch plate* dibuat dengan cara memotong media agar dalam cawan petri bagian tengah dan jamur uji digoreskan ke arah agen antifungi (Etikasari *et al.*, 2017; Pratiwi, 2008).

5. *Gradient-plate Technique*

Gradient-plate technique merupakan metode uji antifungi dimana media uji dicairkan dan dilarutkan dengan larutan uji. Kemudian meletakkan campuran dalam cawan petri dan diletakan pada posisi miring (Pratiwi, 2008).

B. Metode Dilusi

Metode Dilusi diklasifikasikan sebagai berikut :

1. Metode Dilusi Padat (*solid dilution test*)

Metode dilusi padat adalah pengujian antifungi yang menggunakan media padat sebagai media pembenihan yang kemudian diinokulasikan dengan jamur lalu diinkubasi. Konsentrasi hambat minimum zat antifungi diukur dengan menentukan konsentrasi terendah yang dapat menghambat pertumbuhan jamur (Balouiri *et al.*, 2016; Pratiwi, 2008).

2. Metode Dilusi Cair (*Broth Dilution Test*)

Metode Dilusi Cair adalah pengujian antifungi dimana prosedurnya melibatkan pembuatan seri pengenceran dari agen antifungi pada medium yang ditambahkan jamur yang akan di uji. Berdasarkan volume yang digunakan, dilusi cair dibagi menjadi dua yaitu mikrodilusi (< 0,05 – 0,1 ml) dan makrodilusi (>1 ml) (Soleha, 2015; Pratiwi, 2008).

2.8 Nanopartikel

Istilah nanopartikel sudah dikenal dunia pada tahun 1970. Saat ini nanopartikel menjadi daya tarik karena sifatnya yang fungsional. Nanopartikel merupakan pengembangan penghantaran obat dengan ukuran partikel 10-1000 nm (Liu *et al.*, 2023). Sistem nanopartikel dalam pengobatan bertujuan untuk meningkatkan stabilitas obat, memudahkan dalam enkapsulasi, optimal untuk terapi yang ditargetkan, mengurangi rekognisi *immune*, mengurangi degradasi obat, meningkatkan kelarutan, memudahkan dalam adsorpsi, meningkatkan umur simpan obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Afzal *et al.*, 2022).

Penghantaran nanopartikel pada mukoadhesif dapat memperpanjang waktu kontak obat dan mukosa mulut, memudahkan penetrasi obat dalam sitoplasma, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan meningkatkan efek terapeutik. Penghantaran obat nanopartikel lebih efektif daripada pengobatan konvensional (Pandey *et al.*, 2022).



Gambar 3. Bentuk Sistem Penghantaran Nanopartikel
(Pandey *et al.*, 2022)

Nanopartikel dapat dibuat dengan berbagai proses pembentukan. Nanopartikel pada sediaan farmasi dapat berupa sistem obat dalam matriks seperti *nanocapsul*, *nanoliposom*, *nanohidrogel*, *nanofiber*, *solid lipid nanopartikel*, *nanoscaffolds*, *nano lipid carrier*, *nano solid lipid* dan *nanoemulsion* (Wang *et al.*, 2019; Pandey *et al.*, 2022).

2.9 Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah sistem penghantaran *hidrofobik* yang terdiri dari sistem emulsi yang terdispersi minyak dalam air dalam bentuk *droplet* dengan ukuran diameter dibawah 500 nm (Meliana, 2022). Bentuk nanoemulsi mempunyai kemampuan dalam meningkatkan dan memaksimalkan kerja obat (Puspitasari *et al.*, 2022). Nanoemulsi mempunyai keuntungan dari segi organoleptik dan farmakologis, nanoemulsi mempunyai warna yang jernih atau tingkat kekeruhan lebih rendah, stabilitas yang tinggi, dan dapat meningkatkan aktivitas antimikroba (Juniantik *et al.*, 2017).

Teknik formulasi dalam nanoemulsi diklasifikasikan menjadi dua, yaitu menggunakan energi rendah dan energi tinggi (Tungadi, 2020). Pembuatan nanoemulsi energi rendah dibentuk dari senyawa kimia dengan sedikit intensitas pengadukan, yang terdiri dari metode *phase inversion composition*, *phase inversion temperature* dan *self-emulsifying* (emulsi spontan) (Munawiroh *et al.*, 2018). Pembuatan nanoemulsi dengan energi tinggi terdiri dari metode *high pressure homogenizer* atau *ultrasonicator* dan energi mekanik tekanan tinggi dapat memecah partikel hingga menghasilkan tetesan ukuran nanopartikel (Munawiroh *et al.*, 2020).

2.10 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) merupakan pengembangan formulasi bahan alam dalam sistem nanoemulsi yang digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati zat aktif dalam tubuh (Indriani *et al.*, 2018). *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* atau SNEDDS disebut juga sebagai nanoemulsi anhidrat yang terdiri dari campuran minyak, ko-surfaktan, surfaktan, dan zat aktif yang stabil secara termodinamika dan secara spontan akan membentuk nanoemulsi minyak dalam air (M/A) dengan campuran air di bawah pengadukan ringan (Asita *et al.*, 2023). SNEDDS dipertimbangkan karena kandungan ion dan nilai pH dari fase air akan mempengaruhi stabilitas dan ukuran *droplet*. Selain itu, SNEDDS dapat meningkatkan kelarutan zat aktif dalam matriks *patch* mukoadhesif (Ulhaqi, 2020).

2.10.1 Komponen Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) mempunyai tiga komponen penyusun, diantaranya :

1. Fase Minyak

Komponen minyak berperan dalam menentukan ukuran emulsi yang terbentuk dan sebagai pembawa dalam melarutkan zat aktif karena pengaruh kapasitas pemuatan formula dan adsorpsinya. Minyak berperan sebagai fase pendispersi bersifat hidrofilik. Tingkat kepolaran dan kekentalan dari minyak mempengaruhi pembentukan

nanoemulsi secara spontan dan kelarutan obat. Minyak yang dapat digunakan dalam formulasi SNEDDS dengan zat aktif tanaman herbal yaitu VCO (*Virgin Coconut Oil*), *olive oil*, *etil oleat*, *black seed oil*, *capryol 90*, *castor oil*, *oleic acid*, *isopropyl myristate*, *labrasol* dan *corn oil* (Asita *et al.*, 2023; Huda & Wahyuningsih, 2018).

2. Surfaktan

Surfaktan bersifat amfifilik dan berada diantara minyak dan air yang berperan dalam mengurangi tegangan permukaan agar sediaan stabil. Surfaktan juga berperan dalam memperkecil ukuran tetesan emulsi dan menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi. Berdasarkan nilai HLB, surfaktan diklasifikasikan sebagai surfaktan hidrofilik ($HLB > 10$) atau lipofilik ($HLB < 10$). Surfaktan yang direkomendasikan yaitu surfaktan non-ionik dengan $HLB > 12$ karena dapat membentuk nanoemulsi secara spontan dengan ukuran partikel kurang dari 200 nm setelah dispersi air. Surfaktan yang dapat digunakan yaitu *Tween 80*, *Tween 20*, *Croduret 50* dan *Chremophor RH 40* (Asita *et al.*, 2023; Huda & Wahyuningsih, 2018).

3. Ko-surfaktan

Ko-surfaktan dalam formulasi SNEDDS bekerja sinergis dengan surfaktan yaitu dalam menurunkan tegangan permukaan air dan minyak untuk meningkatkan kelarutan obat dan memperbaiki dispersibilitas surfaktan dalam minyak sehingga meningkatkan homogenitas dan stabilitas nanoemulsi. Ko-surfaktan yang dapat digunakan dalam pembuatan sediaan yaitu PEG 400, Propilen glikol, Span 80, *Transcutol-HP*, DMSO, dan PEG 600 (Asita *et al.*, 2023; Huda & Wahyuningsih, 2018).

2.10.2 Evaluasi dan Karakterisasi

1. Persen Transmitan (T%)

Persen transmitan merupakan parameter sediaan nanoemulsi yang digunakan untuk melihat kejernihan sediaan nanoemulsi pada pengenceran tertentu (Huda & Wahyuningsih, 2018).

2. Ukuran Partikel

Waktu *droplet* nanoemulsi ditentukan berdasarkan nilai PSA (*Particle Size Analyzer*), indeks polidispersitas dan potensial zeta untuk melihat ukuran partikel, keseragaman distribusi partikel dan muatan partikel sediaan yang berpengaruh terhadap kestabilan sistem nanoemulsi (Asita *et al.*, 2023; Hastuti & Sukarno, 2020).

3. Uji Visualisasi Morfologi

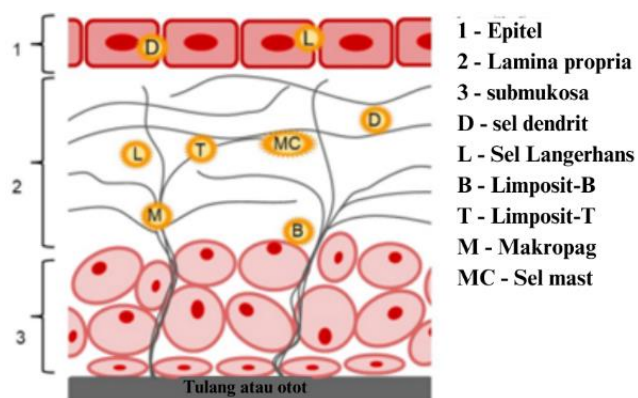
Uji visualisasi morfologi dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 10x, 20x, 40x dan 100x. Pengamatan menggunakan mikroskop pada Formula SNEDDS untuk mengetahui distribusi partikel nano pada sediaan SNEDDS dan fase yang terbentuk (Ermawati *et al.*, 2020).

2.11 Patch Mukoadhesif

Patch Mukoadhesif merupakan sistem penghantaran obat *transdermal* yang bekerja secara sistemik dengan pelepasan zat aktif secara perkutan melalui permukaan mukosa menuju aliran darah. Zat aktif pada sistem *transdermal patch* akan melewati *stratum korneum* lalu ke lapisan epidermis dan dermis yang kemudian masuk dalam sirkulasi sistemik melalui *mikrosirkulasi dermal*. Mukoadhesif adalah bagian dari bentuk bioadhesif yang membentuk ikatan dengan membran mukosa sehingga meningkatkan lama waktu obat baik dalam pelepasan maupun penyerapan pada tempat terjadinya absorpsi dan menyebabkan terjadinya peningkatan bioavailabilitas pada obat (Annisa, 2020).

2.11.1 Struktur Mukosa

Anatomi mukosa mulut mempunyai peran sebagai pelindung dan penghalang dengan struktur utama dari mukosa mulut yaitu epitel, lamina propria dan submukosa seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 4**.

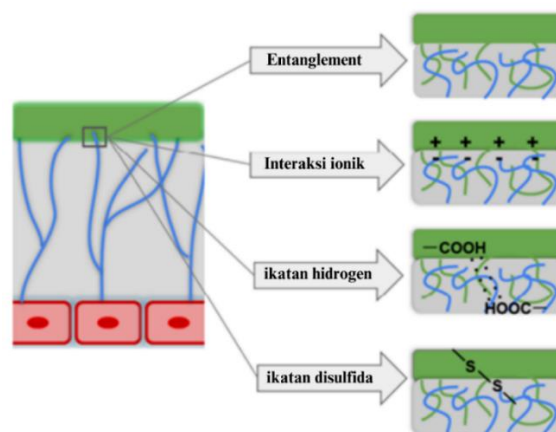


Gambar 4. Struktur Mukosa Mulut
(Dubashynskaya & Skorik, 2022)

Epitel mulut merupakan epitel bertingkat yang mengandung lapisan diskrit. Sedangkan lamina propria yaitu jaringan ikat yang terdiri dari sel, pembuluh darah, sistem saraf, kolagen, dan sel imunokompeten seperti makrofag, Limfosit-B dan Limfosit-T, yang berperan dalam peradangan akut dan kronis. Sedangkan sel mast mengeluarkan mediator inflamasi dan agen vasoaktif (histamin dan heparin). Selain itu, mukosa mulut mengandung kelompok sel sistem kekebalan tubuh (*sel langerhans* dan *sel dendritik*) yang dapat memediasi perkembangan penyakit autoimun mukosa mulut (Dubashynskaya & Skorik, 2022).

2.11.2 Mekanisme Bioadhesif pada Mukoadhesif *Transdermal*

Mekanisme bioadhesif dimulai dari proses adsorpsi, difusi, interaksi elektronik, fraktur, interaksi mekanik, dan pembasahan. Adsorpsi terjadi disebabkan oleh pembentukan ikatan kimia primer dan ikatan kimia sekunder yang bersifat kovalen dan non-kovalen (ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara radikal nonpolar, interaksi elektrostatik, dan gaya *van der waals*) selama kontak antara polimer mukoadhesif dengan saliva (Natalia *et al.*, 2022).



Gambar 5. Mekanisme Bioadhesif pada Mukoadhesif *Transdermal* (Dubashynskaya & Skorik, 2022)

Gambar diatas menjelaskan proses *difusi* yang didasarkan pada keterikatan rantai polimer dengan glikoprotein mukus untuk membentuk jaringan yang terikat. Karakteristik utama dari polimer mukoadhesif yang mempengaruhi sifat difusi adalah fleksibilitas rantai polimer, kesamaan struktur kimia, dan koefisien difusi. Proses bioadhesif menunjukkan kekuatan ikatan perekat polimer dengan saliva untuk melepaskan zat aktif. Dalam hal ini, kekuatan mukoadhesif meningkat dengan pemanjangan dari rantai untaian dan pengurangan tingkat ikatan silang. Proses mekanis menunjukkan bahwa adesi dihasilkan dari penguncian polimer dengan lendir kasar. Hasilnya adalah pembentukan gaya tarik dan *interdifusion* interaksi pada antarmuka saliva atau polimer (Dubashynskaya & Skorik, 2022).

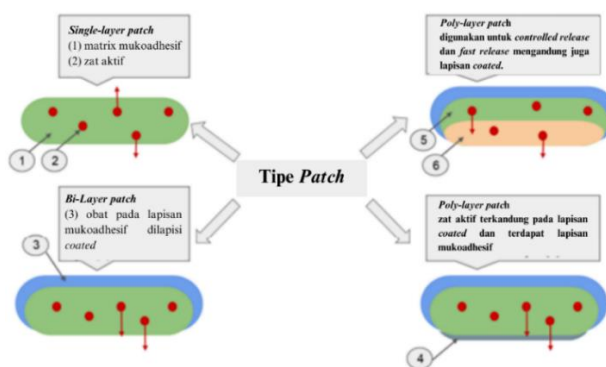
2.11.3 Kelebihan dan Kekurangan *Patch* Mukoadhesif

Rute pemberian *transdermal patch* mukoadhesif dapat meningkatkan kerja obat sehingga mengurangi frekuensi pemberian obat dan terhindar dari *first pass metabolism* (Wardani & Saryanti, 2021). Rute pemberian obat secara *transdermal patch* yang dihantarkan melalui kulit menuju sirkulasi sistemik bekerja secara sistematis tertarget sehingga meningkatkan respon fisiologis dan farmakologis obat serta meningkatkan kepatuhan pada pasien (Suryani *et al.*, 2022).

Rute *transdermal patch* mukoadhesif mempunyai keterbatasan yaitu sulitnya penetrasi ke dalam kulit, sehingga sedikit senyawa atau zat aktif yang dapat menembus kulit (Annisa, 2020). Keterbatasan ini disebabkan oleh membran jaringan epitel menjadi *barier* utama dan banyaknya senyawa atau zat aktif yang bersifat kedap air (Suryani *et al.*, 2022).

2.11.4 Jenis-Jenis Bentuk *Patch*

Penerapan bentuk sediaan yang inovatif menjadi aspek biofarmasetika yang penting agar menghasilkan terapi yang sangat efektif untuk penyakit mukosa mulut.



Gambar 6. Jenis-Jenis Bentuk *Patch*
(Dubashynskaya & Skorik, 2022)

Gambar 6 merupakan macam-macam bentuk sediaan *patch*. *Patch* terbagi menjadi 4 jenis lapisan, jenis pertama merupakan *single-layer patch* dimana obat tersebar langsung pada dasar *patch*, *bi-layer patch* merupakan *patch* dengan dua lapisan dan zat aktif terdapat pada lapisan dasar yang terletak lebih kecil didalam lapisan pertama sedangkan *poly layer patch* merupakan *patch* dengan lapisan lebih dari dua dan zat aktif obat dapat tersebar pada lapisan ke-3 atau ke-2 bahkan tersebar pada dua lapisan. Jenis-jenis *patch* ini ditunjukkan berdasarkan target obat terhadap reseptor tertentu (Dubashynskaya & Skorik, 2022).

2.11.5 Tipe *Patch* Mukoadhesif

Tipe *patch* mukoadhesif terbagi menjadi dua, yaitu:

1. Tipe Matriks

Patch tipe matriks dibentuk agar tercampurnya zat aktif, polimer dan bahan tambahan lainnya secara bersamaan. *Patch* tipe matriks disebut juga tipe monolitik dimana polimer akan mengendalikan laju pelepasan molekul obat (Andriani *et al.*, 2021).

2. Tipe Reservoir

Patch tipe reservoir disusun dalam sistem reservoir yang terdapat rongga sebagai tempat zat aktif dan bahan tambahan lainnya agar terpisah dari lapisan adhesif. Pada tipe ini terdapat *backing* dan *impermeable* yang berperan dalam mengontrol arah pelepasan pada zat aktif (Andriani *et al.*, 2021).

2.11.6 Metode Pembuatan *Patch* Mukoadhesif

Metode pembuatan *patch* mukoadhesif terbagi menjadi tiga, yaitu:

1. *Solvent Casting*

Patch oral sering dibuat dengan metode *solvent casting*, di mana bahan-bahan yang dapat larut dilarutkan dalam pelarut agar membentuk larutan yang kental dan bening. Zat aktif dan komponen lainnya di larutkan dan dicampurkan hingga membentuk larutan *bulk*. Campuran ini kemudian ditambahkan ke dalam larutan yang kental. Larutan yang dihasilkan kemudian diaplikasikan sebagai lapisan dan dibiarkan mengering, lalu dipotong potong menjadi lembaran dengan ukuran yang telah disesuaikan (Prajapati & Manivannan., 2020).

2. *Hot Melt Extrusion*

Hot Melt Extrusion (HME) sering digunakan dalam pembuatan granul, tablet pelepasan berkelanjutan, sistem pengiriman obat *transdermal* dan transmukosal. Proses pembuatan *patch* dengan teknik ini melibatkan pemanasan polimer. Campuran pembawa obat dimasukkan ke dalam *hopper*, dicampur, dan dilelehkan oleh ekstruder. Kemudian, lelehan dibentuk menjadi bentuk *patch* yang diinginkan. Keunggulan HME mencakup pencampuran pembawa obat pada suhu yang lebih rendah dan waktu yang lebih singkat (< 2 menit), tidak menggunakan pelarut organik, menghasilkan sedikit

limbah, metode lebih mudah, dapat diaplikasikan dalam operasi berkelanjutan, dan mudah diubah skala (Prajapati & Manivannan., 2020).

3. *Direct milling*

Metode *direct milling* dilakukan tanpa melibatkan pelarut. Zat aktif dan bahan tambahan lainnya dicampur secara mekanik menggunakan metode *direct milling* atau *kneading*, umumnya tanpa menggunakan pelarutan. Setelah pencampuran selesai, campuran tersebut digulung pada *release liner* hingga mencapai ketebalan yang diinginkan, dan kemudian diberi lapisan *backing* (Prajapati & Manivannan., 2020).

2.11.6 Komponen *Patch* Mukoadhesif

1. Zat aktif

Bahan aktif atau obat dengan penetrasi rendah dan melewati *first pass effect* dan zat yang secara khusus merupakan solusi terbaik untuk dibuat dalam sediaan *patch*. Zat aktif dapat ditambahkan sebesar 5-25% w/w dari bobot total polimer (Jacob *et al.*, 2021)

2. Polimer (*Mucoadhesive agent*)

Polimer merupakan komponen penyusun utama dalam sistem penghantaran *transdermal patch* mukoadhesif yang berfungsi membentuk *film*, mengatur laju pelepasan obat dan sebagai perekat yang peka terhadap tekanan (Fuzianti *et al.*, 2022). Polimer dalam *patch* harus memenuhi syarat yaitu mempunyai berat molekul yang sesuai agar obat dapat berdifusi dengan baik, polimer mempunyai kestabilan yang baik, polimer harus mudah diformulasikan, tidak beracun atau toksik terhadap tubuh (Dubashynskaya & Skorik, 2022). Polimer yang dapat digunakan untuk *patch* terbagi menjadi dua, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik.

Polimer hidrofilik berfungsi dalam mempercepat kelarutan pada bahan aktif sehingga obat mudah lepas, bahan yang paling umum digunakan adalah hidroksi propil metil selulosa (HPMC), polivinilpirolidon (PVP) dan Na-CMC (Natrium Karbometil

Selulosa). Polimer hidrofilik bersifat larut dalam air, berperan sebagai zat yang dapat meningkatkan kelarutan obat di dalam matriks dengan cara menjaganya dalam bentuk *amorf* dan menghasilkan bentuk *film* yang baik, kuat, tidak rapuh, dan fleksibel (Fuzianti *et al.*, 2022).

Polimer hidrofobik bekerja dengan meningkatkan kekuatan dan kelenturan *patch*, bahan yang paling umum yaitu etil selulosa, polietilen, dan polivinil klorida. Salah satu yang sering digunakan pada formulasi sediaan *patch transdermal* adalah etil selulosa yang merupakan bahan tidak larut dalam air yang memiliki kekerasan dan kelenturan yang baik, dan berfungsi meningkatkan viskositas *patch* (Fuzianti *et al.*, 2022).

3. *Plasticizer*

Plasticizer digunakan untuk membentuk *film* tipis yang halus dan fleksibel dari satu jenis polimer atau campuran polimer. *Plastizer* berperan dalam mencegah terjadinya pecah, sobek dan mengelupas pada *patch*. Oleh karena itu digunakan konsentrasi polimer yang berkisar 0-20% w/w dari bobot kering polimer (Madhavi *et al.*, 2013).

4. Peningkat Penetrasi

Zat yang dapat membantu meningkatkan penetrasi bersifat tidak toksik, inert, tidak menimbulkan iritasi dan tidak menyebabkan alergi (Madhavi *et al.*, 2013).

2.11.7 Uji Aktivitas Fisik *Patch* Mukoadhesif

1. Organoleptik

Uji organoleptik merupakan uji yang berfokus pada tampilan fisik sediaan *patch*, termasuk tekstur, warna, bau dan konsistensi (Suryani *et al.*, 2022).

2. Uji *Folding Endurance*

Pengujian *folding endurance* atau ketahanan lipatan adalah proses untuk mengevaluasi fleksibilitas dan elastisitas *patch* setelah diberi lipatan pada sudut yang sama (Tiensi *et al.*, 2018).

3. Uji pH Permukaan

Pemeriksaan pH permukaan pada *patch* bertujuan untuk memastikan bahwa pH *patch* cocok dengan pH dalam mulut manusia, yang biasanya berkisar antara 5,6 - 7, sehingga tidak menimbulkan risiko iritasi ketika digunakan pada mukosa mulut (Inayah *et al.*, 2018).

4. Uji ketebalan

Pengujian ketebalan bertujuan untuk memahami konsistensi antara setiap *patch*. *Patch* yang memiliki ketebalan lebih tipis cenderung memungkinkan penetrasi zat aktif ke dalam kulit yang lebih baik, karena medium bagi zat aktif menjadi lebih minim. Sebagai akibatnya, *patch* dengan ketebalan yang lebih tipis lebih mudah dalam penggunaannya. (Fuzianti *et al.*, 2022).

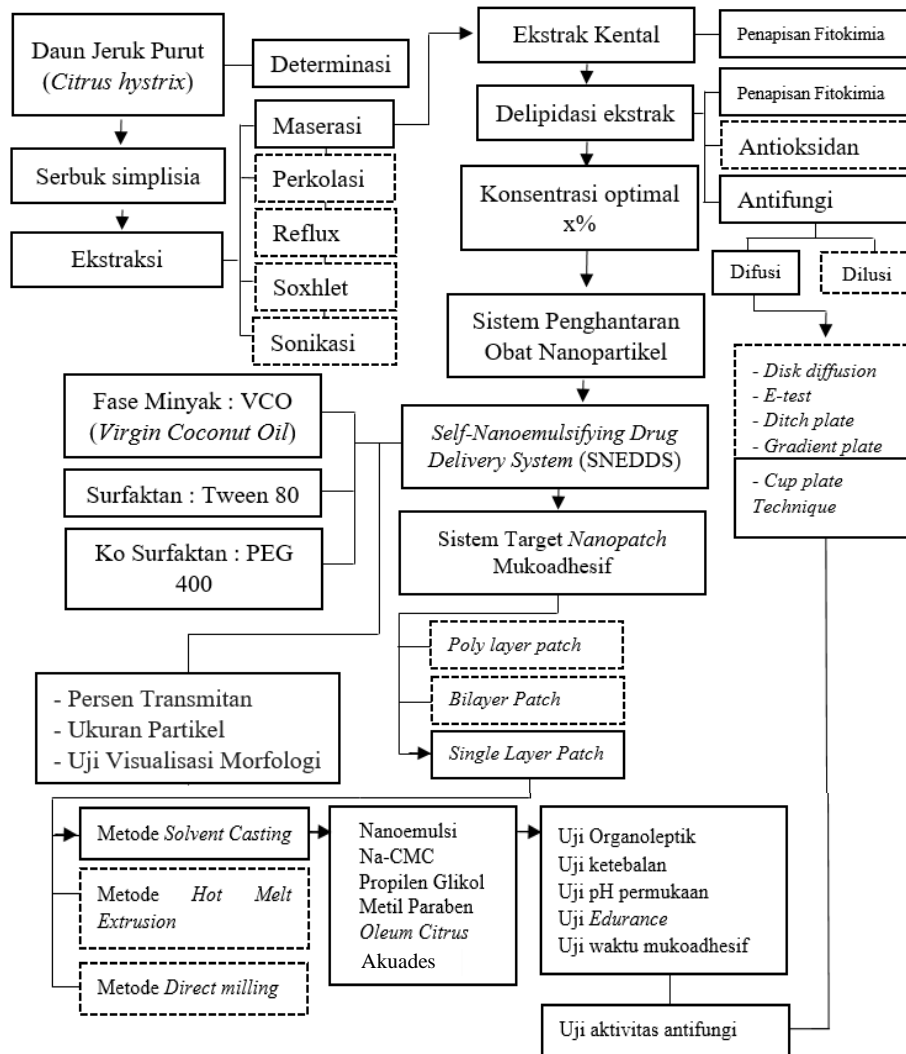
5. Uji Waktu Mukoadhesif

Uji waktu mukoadhesif merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui kemampuan *patch* melekat pada mukosa mulut (Yudhantara & Febriyanto., 2019).

6. Uji Aktivitas Antifungi

Uji aktivitas antifungi dilakukan untuk mengetahui kemampuan *patch* dalam menghambat jamur *Candida albicans* (Sophia *et al.*, 2021).

2.12 Kerangka Teori

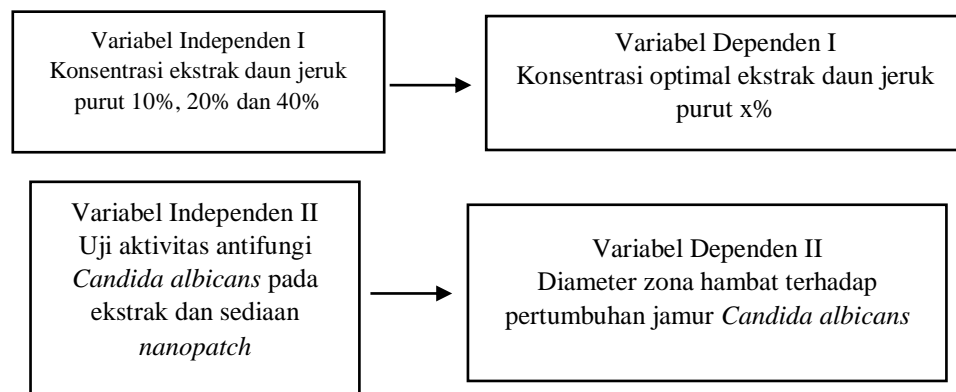


Gambar 7. Kerangka Teori

Keterangan :

- : Variabel yang diteliti
- : Variabel yang tidak diteliti
- : Alur pikir

2.13 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.14 Hipotesis

2.14.1 Hipotesis Null (H₀)

Konsentrasi x% ekstrak daun jeruk purut tidak memiliki diameter zona hambat terhadap pertumbuhan *Candida albicans* sehingga tidak dapat diformulasikan dalam sediaan *nanopatch* mukoadhesif.

2.14.2 Hipotesis Alternatif (H₁)

Konsentrasi x% ekstrak daun jeruk purut memiliki diameter zona hambat yang baik terhadap pertumbuhan *Candida albicans* sehingga dapat diformulasikan dalam sediaan *nanopatch* mukoadhesif.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pemanfaatan ekstrak terdelipidasi daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) sebagai antifungi penyebab sariawan (*Candida albicans*) yang diformulasikan dalam bentuk *nanopatch* mukoadhesif dengan polimer dan bahan aktif dalam bentuk nanoemulsi dengan energi rendah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS), dan dilakukan karakterisasi lengkap pada setiap tahapan mulai dari pembuatan ekstrak terdelipidasi, uji aktivitas antifungi, pembuatan SNEDDS dan pembuatan *nanopatch* mukoadhesif.

3.2 Tempat dan Waktu

3.2.1 Tempat

Penelitian ini akan dilakukan di :

1. Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
2. Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
3. Laboratorium Kimia Farmasi Analisa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Laboratorium Farmasetika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Unit Pelayanan Terpadu Daerah Balai Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung.
6. Pusat Penelitian Nanosains dan Nanoteknologi Institut Teknologi Bandung.

3.2.2 Waktu

Penelitian dilakukan pada bulan November 2023 - Februari 2024.

3.3 Sampel Penelitian

3.3.1 Buah Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang didapatkan dari Desa Beringin Kecamatan Abung Kunang Kabupaten Lampung Utara Provinsi Lampung. Daun jeruk purut yang digunakan adalah daun jeruk yang siap panen yaitu berusia 6 bulan dan dipanen pada pagi hari setelah embun pagi mengering dengan kriteria warna hijau, bentuk lanset dengan ukuran 6-10 cm dan 2-4 cm (Wahyuni *et al.*, 2023).

3.3.2 Mikroba Uji Penelitian

Jamur uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Candida albicans*, yang didapat dari Unit Pelayanan Terpadu Daerah Balai Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung.

3.3.3 Sabouraud Dextrose Agar (SDA)

Media SDA (*Sabouraud Dextrose Agar*) adalah media kultur yang umum digunakan untuk pertumbuhan uji aktivitas fungi. Pembuatan media SDA dilakukan dengan cara *dextrose* (glukosa) 40 g kemudian pepton 10 g, agar 15 g dan air destilasi murni 1000 ml kemudian dicampurkan. Kemudian dimasukkan kedalam *autoclave* pada suhu 121°C selama 15 menit. Setelah itu dikeluarkan dari *autoclave* dan dituangkan kedalam masing-masing cawan petri steril sebanyak 20 ml dan biarkan membeku (Chandra *et al.*, 2022).

3.3.4 Media Nutrien Agar (NA)

Media *nutrien agar* (NA) merupakan media yang digunakan untuk kultur jamur *Candida albicans*. Media Nutrien agar dibuat dengan melarutkan nutrient agar sebanyak 0,8 g dalam 40 ml akuades ke dalam tabung reaksi yang ditutup dengan kapas dan *aluminium foil* kemudian disterilkan dalam autoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit (Chamelia *et al.*, 2021).

3.4 Variabel Penelitian

Variabel penelitian terbagi menjadi dua, yaitu sebagai berikut :

3.4.1 Variabel Independen

Variabel independen dalam penelitian ini yaitu konsentrasi ekstrak terdelipidasi daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) dengan tiga konsentrasi diantaranya 10%, 20% dan 40% dengan pengujian aktivitas antifungi jamur *Candida albicans* untuk mendapatkan konsentrasi optimum sebagai zona hambat jamur *Candida albicans* terbaik, yang akan diformulasikan menjadi *nanopatch* mukoadhesif.

3.4.2 Variabel Dependen

Variabel dependen dalam penelitian ini yaitu konsentrasi optimum dengan zona hambat jamur *Candida albicans* terbaik yang akan diformulasikan sebagai *nanopatch* mukoadhesif dalam pengobatan sariawan.

3.5 Definisi Operasional Variabel

Tabel 6. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak terdelipidasi daun jeruk purut (<i>Citrus hystrix</i>) 10%, 20% dan 40%.	Ekstrak terdelipidasi didapatkan dari proses maserasi yang kemudian diuapkan dan didelipidasi menggunakan <i>n</i> -heksan dan etanol 96% yang diuapkan kembali. Kemudian ekstrak terdelipidasi diencerkan menggunakan akuades sehingga konsentrasi 10%, 20% dan 40%.	Menggunakan Cara: Menambahkan sejumlah gram ekstrak terdelipidasi daun jeruk purut dengan penambahan akuades sesuai dengan persamaan: $(w/v)\%$	Ekstrak terdelipidasi daun jeruk purut (<i>Citrus hystrix</i>) konsentrasi 10%, 20% dan 40%.	Ordinal

Diameter zona hambat pertumbuhan jamur <i>Candida albicans</i> pada ekstrak terdelipidasi 10%, 20% dan 40%.	Zona hambat adalah daerah jernih yang terdapat disekeliling sumur dari media pertumbuhan jamur uji yang tidak ditumbuhi bakteri. Zona hambat menginterpretasikan daya hambat terhadap pertumbuhan jamur.	Pengukuran dilakukan menggunakan jangka sorong	Zona hambat pertumbuhan bakteri dalam milimeter: Zona hambat lemah = < 5 mm Zona hambat sedang = > 5-10 mm Zona hambat kuat = > 11-20 mm Zona hambat sangat kuat = > 20 mm	Numerik
Diameter zona hambat pertumbuhan jamur <i>Candida albicans</i> pada sediaan <i>patch</i> mukoadhesif	Zona hambat adalah daerah jernih yang terdapat disekeliling sumur dari media pertumbuhan jamur uji yang tidak ditumbuhi bakteri. Zona hambat menginterpretasikan daya hambat terhadap pertumbuhan jamur.	Pengukuran dilakukan menggunakan jangka sorong	Zona hambat pertumbuhan bakteri dalam millimeter. Zona hambat lemah = < 5 mm Zona hambat sedang = > 5-10 mm Zona hambat kuat = > 11-20 mm Zona hambat sangat kuat = > 20 mm	Numerik

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Shimadzu®), timbangan digital (Goodwife®), oven (Mommert®), *aluminium foil* (Klinpak®), maserator, corong pisah (Iwaki®), *vortex* (Ika 3®), labu erlenmeyer (Iwaki®), *hotplate magnetic stirrer* (Heidolph®), gelas ukur (Iwaki®), vial (Onemed®), *beaker glass* (Iwaki®), labu ukur (Iwaki®), corong pisah (Iwaki®), mikro pipet (Dlab®), *yellow tip* (Onemed®), jangka sorong (Sigmat®), instrumen

mikroskop (FEI®), kamera mikroskop (OptiLab®), *autoklave* (Hirayama Series®), *biological safety cabinet* (Thermo Scientific®), pH universal (Merck®), jarum ose (MICO®), *PSA analyzer* (HORIBA SZ-100®), *Zeta Potential Measurement* (HORIBA SZ-100®), inkubator (Mettler®), pinset (Onemed®), masker (Sensi®), *handscoon* (Sensi®), rak dan tabung reaksi (Iwaki®), serta cawan petri (Iwaki®).

3.6.2 Bahan

Adapun bahan yang digunakan adalah daun jeruk purut, kultur *Candida albicans*, *Sabouraud Dextrose Agar* (Merck®), NaCl 0,9% (B.Braun®), standar *Mc Farland 0.5* (DensiCHEK®), etanol 96% (Onemed®), *n*-heksan (Onemed®), akuades (Water One®), ketokonazole (Omeazole®), *virgin coconut oil* (Safiya®), propilen glikol (Brataco®), Tween 80 (Brataco®), media SDA (Oxoid®), media NA (Merck®), Na-CMC (Brataco®), propilen glikol (Brataco®), metil paraben (Brataco®), *Oleum citrus* (Brataco®), serta dapar fosfat pH 6,8 (Brataco®).

3.7 Penelitian

3.7.1 Determinasi Tanaman

Daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang digunakan dalam penelitian diperoleh dari Desa Beringin Kecamatan Abung Kunang Kabupaten Lampung Utara Provinsi Lampung. Sebelum dilakukan penelitian, daun jeruk purut dilakukan determinasi untuk memastikan kebenaran sampel yang digunakan dalam penelitian, dengan menyesuaikan ciri-ciri morfologi dan klasifikasinya pada tanaman yang sesuai dengan literatur atau pustaka (Ekayani *et al.*, 2021).

3.7.2 Pembuatan Simplisia Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Proses pembuatan simplisia dilakukan dengan 7 tahapan, yang pertama ialah pengumpulan bagian daun jeruk purut yang diambil di pagi hari setelah embun pagi mengering di satu waktu pemanenan. Selanjutnya dilakukan sortasi basah dengan memisahkan dari pengotor yang melekat kemudian proses pencucian dimana daun jeruk purut dicuci dengan air

yang mengalir lalu sampai bersih dan ditiriskan. Selanjutnya dirajang dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan terlebih dahulu, kemudian ditimbang berat basahnya. Selanjutnya dikeringkan di dalam oven dengan suhu 40-60 °C selama 24 jam sampai simplisia mengering yang ditandai dengan keras dan rapuh saat dipatahkan. Simplisia kering sebelum dihaluskan dilakukan sortasi kering terlebih dahulu kemudian dihaluskan dengan menggunakan *blender* hingga menjadi serbuk simplisia dan disimpan dalam wadah plastik yang tertutup rapat (Crispy, 2023).

3.7.3 Ekstraksi Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Simplisia dimasukkan ke dalam wadah kaca dan ditambahkan etanol dengan perbandingan 1 : 5 atau simplisia hingga terendam etanol dan diberikan pengadukan secara berkala setiap 12 jam dan dilakukan penyaringan antar ampas dan maserat setiap 1 x 24 jam, kemudian hasil maserasi dimasukkan kedalam *rotary evaporator* dengan suhu 60 °C hingga diperoleh ekstrak kental (Oktoba *et al.*, 2019; Wahyuni *et al.*, 2023; Sophia *et al.*, 2021).

3.7.4 Delipidasi Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*)

Proses delipidasi ekstrak dengan metode ekstraksi cair cair menggunakan etanol 96% dan *n*-heksan dengan perbandingan 1 : 1 (Akib *et al.*, 2021). Ekstrak kental dilarutkan dalam etanol dan ditambahkan *n*-heksan dalam corong pisah kemudian digojok perlahan hingga tercampurkan dan didiamkan selama 15 menit hingga terbentuk dua lapisan, lapisan atas fitrat etanol dan lapisan bawah ekstrak yang terdelipidasi oleh *n*-heksan kemudian dipisahkan (Armadany *et al.*, 2022). Ekstrak terdelipidasi dipekatkan kembali menggunakan *waterbath* (Mardikasari *et al.*, 2017).

3.7.5 Penapisan Fitokimia

1. Uji Flavonoid

Sebanyak 0,5 g sampel dimasukkan ke dalam 0,5 g serbuk Mg dan 5 ml HCl pekat secara perlahan-lahan, larutan berubah menjadi merah atau

kuning dengan terbentuknya busa, hal tersebut menunjukkan adanya flavonoid (Harborne, 1987).

2. Uji Alkaloid

Sampel sebanyak 0,5 g diteteskan kloroform 5 tetes kemudian ditambahkan 5 tetes pereaksi *mayer* (pereaksi *mayer* dibuat dengan melarutkan 1 g KI dalam 20 ml akuades dan menambahkan 0,271 g HgCl₂ hingga terlarut), jika perubahan warna larutan menjadi warna coklat maka menunjukkan adanya alkaloid (Harborne, 1987).

3. Uji Saponin

Sampel sebanyak 0,5 g ditambahkan 5 ml akuades, lalu mengocoknya selama 30 detik, kemudian amati adanya busa yang tetap stabil selama 10 menit, jika menunjukkan busa yang stabil maka terdapat keberadaan kandungan saponin (Harborne, 1987).

4. Uji Tanin

Sampel sebanyak 0,5 g diberikan 3 tetes larutan FeCl₃ 10%. Jika larutan menjadi hitam kebiruan menandakan adanya senyawa tanin pada tanaman tersebut (Harborne, 1987).

5. Uji Steroid dan Triterpenoid

Sampel sebanyak 0,5 g ditambahkan 0,5 ml asam asetat glacial dan 0,5 ml H₂SO₄, jika terbentuk warna biru atau ungu pada sampel maka menandakan adanya steroid sedangkan jika perubahan warna menjadi merah atau kuning menandakan adanya triterpenoid (Harborne, 1987)

3.7.6 Uji Aktivitas Antifungi Ekstrak Terdelipidasi

Uji pendahuluan aktivitas antifungi dilakukan untuk mengetahui kemampuan ekstrak terdelipidasi jeruk purut (*Citrus hystrix*) pada jamur *Candida albicans* yang menyebabkan sariawan (Sophia *et al.*, 2021). Konsentrasi yang digunakan dalam uji pendahuluan adalah 10%, 20% dan 40% dalam akuades 10 ml untuk melihat adanya zona bening di sekitar sumur pada media SDA yang telah terdapat jamur uji (Nurhayati *et al.*, 2020). Tahapan pada pengujian aktivitas antifungi yaitu:

1. Sterilisasi Alat

Media dan penelitian disterilisasi menggunakan selama 15 menit menggunakan autoklaf, sedangkan untuk pinset dan ose disterilkan di atas pijaran api secara langsung (Camelia *et al.*, 2021).

2. Peremajaan Jamur *Cadida albicans*

Peremajaan diawali dengan memasukkan jamur pada *nutrient agar* menggunakan ose steril dan menggosokkan pada bagian permukaan media yang sudah ditanami jamur dan ditutup dengan kapas kemudian diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37 °C menggunakan inkubator (Camelia *et al.*, 2021).

3. Pembuatan Suspensi Jamur

Jamur yang telah dibiakkan diambil dan diberi 9 ml NaCl 0,9% dan dihomogenkan. Setelah itu dari biakkan murni diambil sebanyak 2,5 ml dan ditambahkan dengan 7,5 ml NaCl 0,9% didalam tabung reaksi steril dan dihomogenkan. Pembuatan suspensi pada tabung reaksi tersebut diambil 0,5 ml untuk pengujian antifungi (Camelia *et al.*, 2021).

4. Penentuan Aktivitas Antifungi

Penentuan aktivitas antifungi diawali dengan mencampurkan suspensi jamur 0,1 ml ke dalam 75 ml media SDA yang cair, kemudian diaduk hingga homogen. Kemudian tuangkan media SDA ke dalam 3 cawan petri, apabila media sudah menunjukkan kepadatan lanjutkan dengan membuat 5 sumuran dengan diameter ± 6 mm pada masing-masing cawan petri menggunakan ujung *yellow tip*. Objek pengamatan menggunakan konsentrasi ekstrak terdelipidasi daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) 10%, 20% dan 40%, ketokonazole 2%, dan akuades. Sebanyak 50 μ L dari masing-masing sampel diambil dengan pipet dan dituangkan ke setiap sumuran. Cawan petri diinkubasi selama 24 jam, kemudian diukur diameter zona hambat pada cawan petri menggunakan jangka sorong dengan cara mengukur panjang keseluruhan kemudian dikurangi diameter sumuran (± 6 mm). Daerah bening hasil inkubasi menunjukkan zona hambat antifungi dan diameter dikategorikan

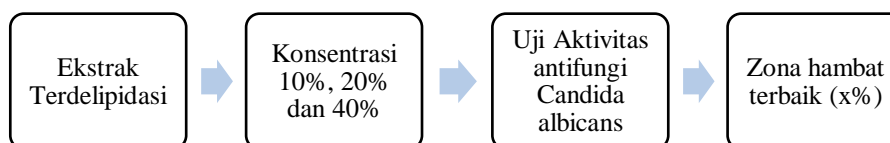
berdasarkan penggolongan kekuatan daya antifungi. Kriteria daya hambat antifungi digambarkan dalam **Tabel 7** (Shopia *et al.*, 2021).

Tabel 7. Kekuatan antifungi berdasarkan Zona hambat

Diameter Zona Hambat	Kekuatan
> 2 cm	Sangat Kuat
1-2 cm	Kuat
0,5-1 cm	Sedang
< 0,5 cm	Lemah

3.7.7 Optimalisasi Konsentrasi Ekstrak Daun Jeruk Purut

Konsentrasi optimal ekstrak terdelipidasi daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap jamur *Candida albican* ditentukan dengan alur :



Gambar 9. Alur Optimalisasi Konsentrasi Ekstrak Daun Jeruk Purut

Berdasarkan skema diatas, setelah mendapatkan diameter zona hambat terbaik maka akan didapatkan x% sebagai konsentrasi optimal untuk diformulasikan menjadi *nanopatch* mukoadhesif.

3.7.8 Formulasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Jeruk Purut

Tabel 8. Formulasi Nanoemulsi

No	Bahan	Formula
1	Ekstrak Daun Jeruk Purut	X %
2	Tween 80	6 %
3	PEG 400	1 %
4	VCO	1 %
5	Akuades	qs

A. Bahan Aktif

Daun Jeruk Purut yang telah di ekstraksi menggunakan metode maserasi dan terdelipidasi, dilakukan uji kemampuannya terhadap menghambat aktivitas antifungi *Candida albicans* dengan konsentrasi 10%, 20% dan 40%. Berdasarkan zona hambat terbaiknya akan didapatkan konsentrasi terbaik X% untuk diformulasikan.

B. Bahan Tambahan

1. Tween 80

Tween 80 dengan nama lain Polysorbate 80 merupakan surfaktan nonionik dengan nilai HLB (*Hydrophilic-Lipophilic Balance*) sebesar 15. Tween dapat digunakan sebagai pelarut untuk minyak esensial dan vitamin yang larut dalam minyak dan berperan sebagai pembasah dalam suspensi oral. Tween 80 pada suhu 25 °C mempunyai aroma khas dan berbentuk cairan kuning berminyak (Rowe *et al.*, 2009).

2. PEG 400

PEG atau Propilen glikol termasuk zat tambahan yang digunakan sebagai pembawa pengemulsi oral (Rowe *et al.*, 2009). PEG dapat berperan juga sebagai ko-surfaktan karena membantu kelarutan dari surfaktan hidrofilik maupun obat dalam basis minyak. Propilen glikol juga aman digunakan sebagai komponen sediaan serta mampu meningkatkan emulsifikasi dari surfaktan.

3. VCO

VCO (*Virgin Coconut Oil*) dalam formulasi nanoemulsi metode SNEDDS berperan sebagai fase minyak. Pemilihan VCO sebagai fase minyak karena VCO mengandung asam lemak rantai sedang sehingga lebih mudah diemulsikan dan dapat menghasilkan sediaan dengan ukuran nanometer. Selain itu VCO juga aman untuk dikonsumsi secara oral dan memiliki kapasitas pelarutan yang baik (Rowe *et al.*, 2009; Camelia *et al.*, 2021)

3.7.9 Preparasi Nanoemulsi Ekstrak Terdelipidasi Jeruk Purut

Preparasi nanoemulsi menggunakan metode SNEDDS dilakukan dengan pembuatan dua campuran. Campuran yang pertama ekstrak dengan konsentrasi optimum ditambahkan VCO dicampurkan dalam *vortex* selama 1 menit (2500 rpm) campuran ini sebagai campuran dalam fase minyak. Campuran ke dua yaitu campuran tween 80 dan PEG 400 yang dicampurkan dalam *vortex* selama 1 menit, campuran ini sebagai campuran surfaktan dan ko-surfaktan. Campuran 1 dan campuran 2

dimasukan ke dalam *vortex mixer* dicampurkan hingga homogen (2500 rpm) (Camelia *et al.*, 2021).

3.7.10 Evaluasi Nanoemulsi Ekstrak Terdelipidasi Jeruk Purut

1. Persen Transmittan (T%)

Persen transmittan merupakan parameter sediaan nanoemulsi yang digunakan untuk memperkirakan tetapan emulsi telah mencapai ukuran nanometer (Huda & Wahyuningsih, 2018).

2. Ukuran Partikel

Waktu *droplet* nanoemulsi ditentukan berdasarkan nilai zeta potential untuk melihat muatan partikel dari sediaan yang memberikan informasi terkait kestabilan sistem. Nilai potensial zeta yang stabil pada sistem nanoemulsi yaitu ± 30 mV dan jika kurang dari ± 30 mV mengindikasikan bahwa daya tolak-menolak antarpartikel kurang baik sehingga menyebabkan tidak terjadinya flokulasi dan stabilitas nanoemulsi yang buruk (Hastuti & Sukarno, 2020 Asita, 2023).

3. Uji Visualisasi Morfologi

Uji visualisasi morfologi merupakan karakterisasi SNEDDS yang digunakan untuk mendeteksi morfologi permukaan SNEDDS yang disiapkan secara visual. Pengamatannya menggunakan mikroskop dan kamera mikroskop dengan perbesaran 10x, 20x, 40x dan 100x. (Ermawati *et al.*, 2020).

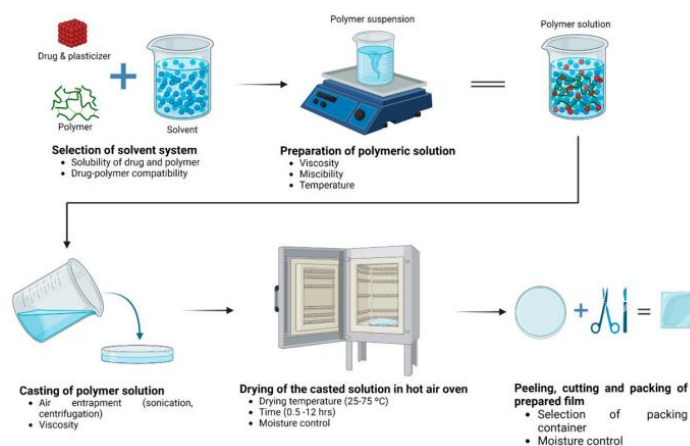
3.7.11 Formulasi *Nanopatch* mukoadhesif Ekstrak Jeruk Purut

Tabel 9. Formulasi *Nanopatch* Mukoadhesif

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi
1	Nanoemulsi Daun Jeruk Purut	Zat aktif	X%
2	Na-CMC	Polimer	1
3	Propilen Glikol	Plasticizer	2
4	Metil Paraben	Pengawet	0,18
5	<i>Oleum Citrus</i>	Pengaroma	0,2
6	Akuades	Pelarut	30 ml

3.7.12 Preparasi *Nanopatch* Mukoadhesif Ekstrak Daun Jeruk Purut

Preparasi *nanopatch* diformulasikan menggunakan metode *solvent casting* dengan skema sebagai berikut :



Gambar 10. Preparasi metode *solvent casting* (Borbolla-Jimenez *et al.*, 2023)

Gambar diatas merupakan skema pembuatan *patch* mukoadhesif dengan tahapan :

1. Penimbangan bahan-bahan secara akurat;
2. Larutkan polimer Na-CMC menggunakan *magnetic stirrer* 500 rpm pada suhu 45 °C hingga homogeny;
3. Tambahkan bahan aktif, *plasticizer*, pengawet dan pengaroma pada larutan polimer dan dihomogenkan;
4. Larutan yang dihasilkan dituangkan dalam cetakan dan didiamkan selama 24 jam pada suhu ruang untuk menghilangkan gelembung, kemudian masukan dalam oven dengan suhu 45 °C selama 168 jam;
5. Sesuaikan ukuran dengan memotong 2x2 cm dan dilakukan evaluasi dan karakterisasi (Borbolla-Jimenez *et al.*, 2023; Aljuanid *et al.*, 2022).

3.7.13 Karakterisasi *Nanopatch* Mukoadhesif Ekstrak Jeruk Purut

1. Organoleptik

Uji organoleptik merupakan uji yang berfokus pada tampilan fisik sediaan *patch*, termasuk tekstur, warna, bau dan konsistensi.

2. Uji *Folding Endurance*

Uji ketahanan lipatan merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui fleksibilitas dan elastisitas *patch* setelah dilipat pada

sudut yang sama. Uji ketahanan lipatan dilakukan dengan cara melipat berkali-kali pada posisi yang sama sampai robek. Jumlah lipatan tersebut yang dianggap sebagai nilai ketahanan lipatan.

3. Uji pH Permukaan

Patch ditempatkan kedalam cawan porselen yang berisi 5 ml akuades dan biarkan mengembang selama 2 jam pada suhu ruangan. Nilai pH ditentukan dengan meletakkan kertas pH pada permukaan *patch*. Dihitung nilai rata-ratanya kemudian dihitung standar deviasinya (Wardani, 2021).

4. Uji Ketebalan

Pengujian ketebalan dilakukan pada 3 *patch* dengan mengukur ketebalan satu persatu. Pengukuran tebal *patch* menggunakan alat jangka sorong dan dilakukan pada 3 titik yang berbeda. Ketebalan *patch* memiliki peran dalam sifat fisik *patch*, karena *patch* yang tipis akan lebih mudah diterima dalam pemakaiannya (Wardani, 2021; Fuziyanti, 2020).

5. Uji Waktu Mukoadhesif

Uji waktu mukoadhesif merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui kemampuan *patch* melekat pada mukosa mulut. Pengujiannya *patch* dilekatkan pada mukosa sapi dan di larutkan dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 dalam *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm (Arpa *et al.*, 2023).

6. Uji Aktivitas Antifungi

Uji aktivitas antifungi dilakukan untuk mengetahui kemampuan *patch* dalam menghambat jamur *Candida albicans*.

3.9 Analisis Data

Analisis data menggunakan *software* SPSS versi 20 yang akan mengolah data menjadi 2 macam analisis data, yaitu:

3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dalam penelitian ini dilakukan untuk menilai *mean* dan standar deviasi.

3.9.2 Analisis Bivariat

Penentuan konsentrasi optimum ekstrak terdelipidasi dianalisis menggunakan *software* IBM SPSS versi 20. Konsentrasi yang berbeda pada daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) dilakukan uji karakterisasi aktivitas antifungi pada jamur *Candida albicans*. Data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan *uji Saphiro-wilk test* untuk menguji normalitas data. Distribusi data normal jika *p-value* >0,05 dan jika *p-value* <0,05 distribusi data tidak normal. Apabila data terdistribusi normal maka digunakan uji statistik *One Way Anova* dan dilanjutkan uji homogenitas dengan *Levene test*. Apabila data terdistribusi tidak normal maka digunakan uji alternatif *Kruskal-Wallis*. Analisis ini digunakan untuk menganalisis variabel independen dan dependen, yaitu untuk mengetahui konsentrasi optimum daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) dalam *nanopatch* mukoadhesif terhadap pertumbuhan jamur *Candida albicans* penyebab sariawan. Hipotesis akan dianggap bermakna bila hasil *p-value* < 0,05 dan dianggap tidak bermakna apabila *p-value* > 0,05.

3.10 Persetujuan Etik

Persetujuan etik adalah perlakuan peneliti yang akan diberikan kepada subjek penelitian dalam melakukan penelitian yang disertai persetujuan etik berupa *ethical clearance* dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan izin etik penelitian.

BAB V PENUTUP

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai “Formulasi dan Uji Aktivitas Antifungi Sediaan *Nanopatch* Mukoadhesif Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) terhadap Jamur *Candida albicans* Penyebab Sariawan” dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Konsentrasi yang efektif dalam menghambat jamur *Candida albicans* yaitu pada konsentrasi 10%, 20% dan 40% dengan diameter zona hambat masing-masing sebesar 17,26 mm; 18,43 mm; dan 19,27 mm dengan kategori sedang.
2. Konsentrasi optimum ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) yang dapat diformulasikan menjadi sediaan *nanopatch* yaitu konsentrasi 10% dengan zona hambat sebesar 17,26 mm dengan kategori sedang.
3. Sediaan *nanopatch* mempunyai aktivitas fisik nanoemulsi dengan kejernihan yang baik yang mempunyai rerata ukuran partikel 295,2 nm; polidispersitas 0,34; potensial zeta -11,13 mV dan morfologi yang menunjukkan fase (m/a). Kemudian nanoemulsi daun jeruk purut diformulasikan *patch* dengan karakteristik organoleptik *edible film* beraroma citrus yang bersifat elastis pada saat akan diaplikasikan; dengan ketahanan lipatan >500 kali; pH 5; rerata ketebalan 0,503 mm; dan kemampuan mukoadhesif 240 menit.
4. Sediaan *nanopatch* dapat menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans* dengan diameter zona hambat sebesar 24 mm dengan kategori kuat.

5.2 Saran

Sebuah penelitian mempunyai keterbatasan yang dapat dikembangkan dan dilanjutkan oleh pembaca. Penelitian ini dengan judul “Formulasi dan Uji Aktivitas Antifungi Sediaan *Nanopatch* Mukoadhesif Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) terhadap Jamur *Candida albicans* Penyebab Sariawan” menyarankan:

1. Perlu dilakukan uji standarisasi ekstrak dan simplisia untuk memastikan ekstrak pada simplisia yang didapatkan sesuai dengan standar yang ditetapkan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in-vivo* pada hewan uji untuk mengetahui kemampuan sediaan *nanopatch* ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap sariawan.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penetapan kadar, uji bioavailabilitas, dan uji disolusi sediaan *nanopatch* ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terstandar.

DAFTAR PUSTAKA

- Afzal O, Altamimi ASA, Nadeem MS, Alzarea SI, Almalki WH, Tariq A, Mubeen B, Murtaza BN, Iftikhar S, Riaz N, Kazmi I. 2022. Nanoparticles in Drug Delivery: From History to Therapeutic Applications. *Nanomaterials*, 12(24): 1–27.
- Agung, N. 2017. Buku Ajar: Teknologi Bahan Alam. Banjar Baru Lampung Mangkurat University Press: 155.
- Ahdyani R, Rahayu S, Zamzani I, Andika. 2020. Pengembangan Sistem Penghantaran Berbasis Nanopartikel Dalam Sediaan Kosmetika Herbal. *Journal of Current Pharmaceutical Science*, 4(1): 289–299.
- Akib NI, Hendra NS, Putri AE, Armadhani FI, Adjeng AN, Mahmudah R. 2021. Preparasi Fitosom Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura L.*) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(3): 2579–4558.
- Aljuanid MA, Qaid HR, Lashari, DM, Ridwan RD, Budi HS, Alkadasi BA, Ramadhani Y, Rahmasari R. 2022. Nano-emulsion of mangosteen rind extract in a mucoadhesive *patch* for periodontitis regenerative treatment: An in vivo study. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(5), 910–920.
- Amalia AI, Wahyuni D, Fikri K. 2021. Toksisitas Ekstrak Terpurifikasi Daun Pulutan (*Urena Lobata L.*) Fraksi Etanol Terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Aedes aegypti*. *Saintifika*, 23(2), 19–32.
- Amtha R, Marcia M, Aninda I. 2017. Plester sariawan efektif dalam mempercepat penyembuhan stomatitis aftosa rekuren dan ulkus traumatikus. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(2): 69.
- Andriani R, Jubir I, Aspadiah V, Fristiohady A. 2021. Pemanfaatan Etosom Sebagai Bentuk Sediaan *Patch*. *Farmasains. Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, 8(1): 45–57.
- Annisa V. 2020. Metode untuk Meningkatkan Absorpsi Obat *Transdermal*. *Journal of Islamic Pharm*, 5(1): 2020–2038.
- Aprilyanie I, Handayani V, Syarif RA. 2023. Uji Toksisitas Ekstrak Kulit Buah Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix DC*) Dengan Menggunakan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Makassar Natural Product Journal*, 1(1): 1–9.

- Armadany FI, Munasari Solo D, Putra Utama A, Nafisah Tendri Adjeng A. 2022. Uji Efektivitas Sediaan Granul Dari Ekstrak Etanol Daun Komba-Komba (*Chromolaena odorata* L.) Sebagai Larvasida. *Journal Borneo Science Technology and Health*, 2(2): 59–70.
- Arpa MD, Neslihan UO, Mehmet KG, Saadet OEC. 2023. Chitosan-based buccal mucoadhesive *patches* to enhance the systemic bioavailability of tizanidine. *International Journal of Pharmaceutics*, 642(May).
- Asita N, Zubair M S, Syukri Y. 2023. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) yang Memanfaatkan Tanaman Obat: Narrative Review. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 10(2): 184.
- Asjun, Asnani, Faradilla RHF. 2023. Pengaruh Formulasi Kitosan Udang Windu dan Karagenan Terhadap Sifat Bioplastik dengan Pemlastis Polietilen Glikol Effect of Chitosan Formulation of Windu Shrimp and Carrageenan on Bioplastic Properties with Polyethylene Glycol Plasticizers. *Jurnal Sains Dan Inovasi Perikanan*, 7(1), 50–62.
- Atalay F, Kars A, Topal K, Yavuz Z. 2022. Systemic immune inflammation index in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(4): 621–624.
- Ayu Puspitasari D, Rahmawati N, Kirana Putri N, Fajar Pradipta M. 2022. Nanoemulsi Ekstrak Wortel dan Virgin Coconut Oil sebagai suplemen Pro-Vitamin A untuk Mencegah Kekurangan Vitamin A Nanoemulsion of Carrot Extract and Virgin Coconut Oil as Pro-Vitamin A Supplement to Prevent Vitamin A Deficiency. *AgriTECH*, 42(1), 65–74.
- Azevedo MMB, Almeida CA, Chaves FCM, Ricci-j E, Garcia AR, Rodrigues IA, Alviano CS, Alviano DS. 2021. Croton cajucara Essential Oil Nanoemulsion and Its Antifungal Activities.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian. (2020). *Ayo Mengenal Tanaman Obat*.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79.
- Baskoro Sanaji J, Sarah Krismala M, Rosa Liananda F. 2019. Pengaruh Konsentrasi Tween 80 Sebagai Surfaktan Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Nanoemulgel Ibuprofen The Effect Of Tween 80 Concentration As A Surfactant On Nanoemulgel Ibuprofen's Physical Characteristics. *IJMS- Indonesian Journal On Medical Science*, 6(2), 88–91

- Borbolla-Jimenez, FV, Pena SI, Farah SJ, Jimenez MT, Pineda-Perez E, Romero A, Del Prado-Audelo ML, Bernal-Chávez SA, Magana JJ, Leyva-Gomez G. 2023. Films for Wound Healing Fabricated Using a Solvent Casting Technique. *Pharmaceutics*, 15(7), 1–27.
- BPOM. 2018. Peraturan Pengawas Obat dan Makanan No 4 tahun 2018 Tentang Pengawasan Obat, bahan obat, narkotika, psikotropika, dan precursor Farmasi di Fasilitas Pelayanan Kefarmasian. Jakarta.
- BPPT. 2017. BPPT Outlook Energi Indonesia 2017. Pusat Teknologi Bahan Baku Untuk Obat Herbal. Jakarta.
- Budi GP. 2022. Potensi Fungisida Nabati Ekstrak Alang-Alang dan Babandotan dengan Pelarut Berbeda untuk Mengendalikan Penyakit Bulai Jagung. *Proceedings Series on Physical & Formal Sciences*, 4(1):16–23.
- Camelia, F. D., Nurahmanto, D., & Wisudiyansih, B. (2021). Optimasi Tween dan Propilen Glikol dalam Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System VCO-Minyak Daun Kemangi. *E-Journal Pustaka Kesehatan*, 9(3).
- Chandra VE, Syarifah RNYRSA, Mardhia M, dan Mahyarudin, M. 2022. Uji aktivitas antibakteri air perasan jeruk sambal (*Citrus microcarpa Bunge*) terhadap pertumbuhan *Escherhia coli*. *Majalah Kedokteran Andalas*, 45(2), 134–144.
- Diyatri I, Juliastuti WS, Ridwan RD, Ananda GC, Waskita FA, Juliana NV, Khansa SP, Pratiwi RT, Putri CR. 2023. Antibacterial effect of a gingival patch containing nano-emulsion of red dragon fruit peel extract on *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Fusobacterium nucleatum* assessed in vitro. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 13(3), 386–391.
- Dubashynskaya NV, Skorik YA. 2022. Patches as Polymeric Systems for Improved Delivery of Topical Corticosteroids: Advances and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21).
- Ekayani M, Juliantoni Y, Hakim A. 2021. Uji efektivitas larvasida dan evaluasi sifat fisik sediaan losio antinyamuk ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) terhadap nyamuk *aedes aegypti*. *Jurnal Inovasi Penelitian*, 2(4), 1261–1270.
- Ermawati DE, Yugatama A & Wulandari W. 2020. Uji Sifat Fisik, Sun Protecting Factor, dan In Vivo ZnO Terdispersi dalam Sediaan Nanoemulgel. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 49.
- Etikasari, R., Murharyanti, R., Wiguna, A. S. (2017). 'Evaluasi Pigmen Karotenoid Karang Lunak *Sarcophyton Sp.* Sebagai Agen Antibakteri Potensial Masa Depan'. *Indonesia Jurnal Farmasi*, Vol.2, No. 1, 28-36.

- Evifania RD, Apridamayanti P, Sari R. 2020. Uji parameter spesifik dan nonspesifik simplisia daun senggani (*Melastoma malabathricum* L.). *Jurnal Cerebellum*, 5(4A), 17.
- Fauziyah R, Widyasanti A, Rosalinda S. 2022. Perbedaan Metode Ekstraksi terhadap Kadar Sisa Pelarut dan Rendemen Total Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.). *Kimia Padjadjaran*, 1, 18–25.
- Fauziyah R, Widyasanti A, Rosalinda S. 2022. Perbedaan Metode Ekstraksi terhadap Kadar Sisa Pelarut dan Rendemen Total Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.). *Kimia Padjadjaran*, 1, 18–25.
- Firmansyah F, Wulandari W, Muhtadi WK, Nofriyanti N. 2022. Optimasi Formula Nanoemulsi Antioksidan Minyak Nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) dengan Metode Box Behnken Design. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 8(2), 294–306.
- Frobisher and Fuerst's.1983. *Microbiology in Health and Disease*, 15th edition, Igaku Shoin, Saunders International Edition.
- Fuziyanti N, Najihudin A, Hindun S. 2022. Pengaruh Kombinasi Polimer PVP:EC dan HPMC:EC Terhadap Sediaan *Transdermal Patch* Pada Karakteristik *Patch* yang Baik : Review. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7(2): 147–152.
- Golshani S, Vatanara , Amin M. 2022. *Recent Advances in Oral Mucoadhesive Drug Delivery*. 201–217.
- Hakim RJ, Mulyani Y, Hendrawati TY, Ismiyati. 2019. Pemilihan Bagian Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix* d.c) Potensial Sebagai Minyak Essensial Aromaterapi Hasil Proses Maserasi Dengan Metode Analytical Hierarkhi Process (AHP). *Seminar Nasional Sains Dan Teknologi*, 1–7.
- Handayani FS, Nugroho BH, Munawiroh SZ. 2018. Optimasi formulasi nanoemulsi minyak biji anggur energi rendah dengan d-optimal mixture design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 17–34.
- Handoyo Sahumena M, Suryani S, Rahmadani N. 2019. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Asam Mefenamat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(2), 37–46.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. 3th edition. Book - Chapman & Hall: 278.
- Hasnaeni, Wisdawati SU. 2019. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunasia amara* Blanco). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(2), 175–182.

- Hastuti ED, Sukarno S. 2020. Formulasi Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etil Asetat Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) Serta Uji Stabilitas Fisik. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 4(2), 131–137.
- Huda N, Wahyuningsih I. 2018. Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 49.
- Imanto T, Prasetyawan R, Wikantyasning ER. 2019. Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulgel Serbuk Lidah Buaya (*Aloe Vera* L.). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), 28–37.
- Inayah, N., Marianti, A., Amran, Y. 2018. Analisis Efektivitas Dan Efek Samping Penggunaan Clopidogrel Tunggal Dan Kombinasi Clopidogrel- Aspilet Pada Pasien Stroke Iskemik Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. Vol 22(3):81-84.
- Indalifiany A, Malaka MH, Sahidin, Fristiohady ARA. 2021. Jurnal Farmasi Sains dan Praktis Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel Formulation And Physical Stability Test Of Nanoemulgel Containing *Petrosia* Sp . *Farmasi Sains Dan Praktis*, 7(3), 321–331.
- Indriani V, Tobing NEKP, Rijai L. 2018. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Biji Ramania (*Bouea macrophylla* Griff) dengan Asam Oleat (Oleic Acid) sebagai Minyak Pembawa. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8(11): 276–284.
- Jamaluddin N, Hindun Pulungan M, Warsito W. 2017. Antibacterial Activi Test of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC) Essential Oil Against *Klebsiella pneumoniae* ATCC. *Industria: Jurnal Teknologi Dan Manajemen Agroindustri*, 6(2): 61–66.
- Januarti IB, Wijayanti R, Wahyuningsih S, Nisa Z. 2019. Potensi Ekstrak Terpurifikasi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Sebagai Antioksidan Dan Antibakteri. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 60.
- Juniatik M, Hidayat, Fransisca Priskaningtyas Wulandari, Nurul Pangestuti, Na'imatul Munawaroh, Ronny Martien, Sylvia Utami. 2017. *Traditional Medicine Journal*, 1(8): 15.
- Kementan. 2020. *Prospek dan Arah Pengembangan Agribisnis Jeruk*. Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian. Kementerian Pertanian Republik Indonesia, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI

- Khafidhoh ko J, Juzbasic M, Matijevic T, Pustijanac E, Bekic S, Kotris I, Skrlec I. 2021. *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi*, 7(2): 1–19.
- Khafidhoh Z, Dewi AI. 2015. Efektivitas Infusa Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* Dc.) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* Penyebab Sariawan Secara in vitro. *University Research Coloquium*, 7(2): 32407–39189.
- Kumar M, Bishnoi RS, Shukla AK, Jain CP. 2019. Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review. *Preventive Nutrition and Food Science*, 24(3), 225–234.
- Kusuma IA, Aini EN, Nugraha MS, Kurnia I. 2023. *Jurnal Biologi Tropis* Inventory of Simplisia of Medicinal Plants Traded in Bogor Traditional Market.
- Lely MA. 2017. Pengaruh (pH) Saliva terhadap Terjadinya Karies Gigi pada Anak Usia Prasekolah. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 45(4), 241–248.
- Li, XY, Zhang ZC. (2016). Assessment of serum malondialdehyde, uric acid, and vitamins C and E levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Dental Sciences*, 11(4): 401–404.
- Lina NWM, Maharani T, Sutharini MR, Wijayanti NPAD, Astuti KW. 2017. KARAKTERISTIK NANOEMULSI EKSTRAK KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 6.
- Liu, L, Zhao W, Ma Q, Gao Y, Wang W, Zhang X, Dong Y, Zhang T, Liang Y, Han S, Cao J, Wang X, Sun W, Ma H, Sun Y. 2023. Functional nano-systems for *transdermal* drug delivery and skin therapy. *Nanoscale Advances*, 5(6): 1527–1558.
- Ma'arif B, Rani A, Fahrul R, Arief S, Abdul W, Novia M, Hajar S. 2023. Formulasi Dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Etanol 70% Daun Semanggi (*Marsilea Crenata* C. Presl.). *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(2), 733–746.
- Madhavi. 2013. Utilisation of Natural Coagulant for Reduction of Turbidity from Wastewater. *International Journal of ChemTech Research*. Vol. 5, No. 3, Hal. 1119-1123.
- Maimunah S, Raihana, Silalahi YCE. 2020. Antibacterial Activity Extract of Leaves of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC) Against of *Staphylococcus aureus* Bacteria Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Pembelajaran Dan Biologi Nukleus*, 6(2), 129–138.
- Marbun RAT. 2020. Uji Aktivitas Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* Secara In Vitro. *Jurnal Bios Logos*, 11(1): 1.

- Mardikasari. 2017. Formulasi dan Uji Stabilitas Lotion dari Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi*, 3(2), 28–32.
- Martien R, Adhyatmika, Irianto IDK, Farida V, Sari DP. 2012. Technology Developments Nanoparticles as Drug. *Majalah Farmasetik*, 8(1): 133–144.
- Meliana Y. 2022. Peran Teknologi Nanoemulsi untuk Pengembangan Mutu Kosmetik dari Herbal Asli Indonesia.
- Meliana Y. 2022. Peran Teknologi Nanoemulsi untuk Pengembangan Mutu Kosmetik dari Herbal Asli Indonesia. In *Peran Teknologi Nanoemulsi untuk Pengembangan Mutu Kosmetik dari Herbal Asli Indonesia* (Issue November).
- Minarni A, Widarti W, Rahman R. 2020. Uji Daya Hambat Beberapa Jenis Obat Antifungi Pada Jamur Yang Di Isolasi Dari Kuku Kaki. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 11(2), 119.
- Mulia K, Putri GA, Krisanti E. 2018. Encapsulation of mangosteen extract in virgin coconut oil based nanoemulsions: Preparation and characterization for topical formulation. *Materials Science Forum*, 929 MSF (November), 234–242.
- Munawiroh SZ, Handayani FS, Nugroh BH. 2020. Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Tinggi dengan Box Behnken Design (BBD). *Majalah Farmasetika.*, 4(Suppl 1): 93–99.
- Munawiroh SZ, Handayani FS, Nugroho BH. 2018. Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D-Optimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1): 17–34.
- Mutiara Sandy P, Burhanisa Irawan F. 2019. Perkembangan Obat Sariawan dan Terapi Alternatifnya. *Farmasetika.Com (Online)*, 3(5), 61.
- Nasution SRL. 2020. Buku Monograf Ketombe Efektivitas Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Sebagai Anti Ketombe. Medan: UNPRI Press.
- Noviyanty A, Salingkat CA. 2019. Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Ekstraksi Dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) [The Effect Of Solvent Type To The Quality Of Red Dragon Fruit Peel (*Hylocereus Polyrhizus*) Extracts] Latar Belakang Salah Satu Tumbuhan Yang Memiliki Kandungan. *Kovalen*, 5(3), 271–279.
- Nuraini H 2020. Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Dan Uji Stabilitas Ekstrak Etanol 96% Daun Urang Aring (*Eclipta Alba* L. Hassk) Dalam Sediaan Gel Terhadap Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 5(1), 54–64.

- Nurhayati LS, Yahdiyani N, Hidayatulloh A. 2020. Perbandingan Pengujian Aktivitas Antibakteri Starter Yogurt dengan Metode Difusi Sumuran dan Metode Difusi Cakram. *Jurnal Teknologi Hasil Peternakan*, 1(2): 41.
- Oktoza Z, Moektiwardoyo M, Mustarichie R. 2019. Active Compound from n-Hexane Fraction of Rampai (*Lycopersicon esculentum*) Leaves Ethanol Extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(5), 2537.
- Pandey M, Choudhury H, Ying JNS, Ling JFS, Ting J, Ting JSS, Hwen IKZ, Suen HW, Kamar HSS, Gorain B, Jain N, Amin MCIM. 2022. Mucoadhesive Nanocarriers as a Promising Strategy to Enhance Intracellular Delivery against Oral Cavity Carcinoma. *Pharmaceutics*, 14(4): 1–19.
- Pedoman Umum Ejaan Bahasa Indonesia (PUEBI) : Moeliono, Anton M. 1989. Kembara Bahasa. Jakarta : Gramedia.
- Permatasari A, Batubara I, Nursid M. 2020. Pengaruh Konsentrasi Etanol dan Waktu Maserasi terhadap Rendemen, Kadar Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rumput Laut *Padina australis*. *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera : A Scientific Journal* , 37(2), 78–84.
- Pham LTT, Pharkjaksu S, Chongtrakool P, Suwannakarn K, Ngamskulrunroj P. 2019. A predominance of clade 17 *Candida albicans* isolated from hemocultures in a tertiary care hospital in Thailand. *Frontiers in Microbiology*, 10(JUN), 1–9.
- Prajapati, Manivannan. 2020. Novel Drug Delivery System: e-Book for B.Pharm 7th. PCI Syllabus. Thakur Publication Private Limited.
- Pratiwi L, Fudholi A, Martie R, Pramono S. 2018. Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Physical and Chemical Stability Test of SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) a. *Traditional Medicine Journal*, 23(2), 84–90.
- Pratiwi ST. 2008. Mikrobiologi Farmasi. Jakarta: PT Gelora Aksara Pratama.
- Puspitasari A. Dwi. 2019. Aktivitas Antioksidan Perasan Jeruk Manis (*Citrus Sinensis*) Dan Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Menggunakan Metode Abts. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(2): 48–51.
- Puspitasari DA, Rahmawati N, Putri NK, Fajar M. 2022. Nanoemulsi Ekstrak Wortel dan Virgin Coconut Oil sebagai suplemen ProVitamin A untuk Mencegah Kekurangan Vitamin A. *Agritech*, 42(1): 65.
- Putri RM, Wahyun D, Fikri K. 2022. Perbandingan Toksisitas Supernatan dan Endapan Ekstrak Terpurifikasi Daun Mindi (*Melia Azedarach* L.) terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Aedes Aegypti* L. *Saintifika*, 24(1), 42–54.

- Qonitah F, Ariastuti R, Ahwan, Maharani P, Wuri NA. 2022. Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Dari Kabupaten Klaten. *Journal Homepage*, 34(01): 47–51.
- Rabiei M, Kashanian S, Samavati SS, Jamasb S, McInnes SJP. 2020. Nanomaterial and advanced technologies in *transdermal* drug delivery. *Journal of Drug Targeting*, 28(4), 356–367.
- Rahmawati A, Mayasari D, Narsa AC. 2020. Kajian Literatur: Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* L.). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 12, 117–124.
- Rauf A, Uddin G, Arfan M, Ali J. 2014 Phytochemical analysis and radical scavenging profile of juices of *Citrus sinensis*, *Citrus anrantifolia*, and *Citrus limonum*. *Organic and Medical Chemistry Letters*, 4(5): 4-5
- RJ, Mulyani Y, Hendrawati TY, Ismiyati. 2019. Pemilihan Bagian Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix* d.c) Potensial Sebagai Minyak Essensial Aromaterapi Hasil Proses Maserasi Dengan Metode Analytical Hierarkhi Process (AHP). *Seminar Nasional Sains Dan Teknologi*, 1–7.
- Rowe RC, Sheskey PJ, dan Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi ke-6. London: Pharmaceutical Press.
- Sanchez J, Conejero C, Conejero R. 2020. Recurrent aphthous stomatitis. *Actas Dermosifiliogr*, 6(1), 471–480.
- Sandy MP, Irawan BF. 2019. Perkembangan Obat Sariawan dan Terapi Alternatifnya. *Farmasetika*. 3(5): 61.
- Sari KP, Advinda L, Anhar A, Chatri M. 2022. Potential Of Red Shoot Leaf Extract (*Syzygium oleina*) as An Antifungi Against The Growth of *Sclerotium rolfsii* in vitro, 7(2), 163-168
- Soleha, umiana T. 2015. Uji Kepekaan terhadap Antibiotik Susceptibility Test of Antimicroba. *Kedokteran, (lampung)*, pp.3–7.
- Sophia A, Suraini S, Pangestu MW. 2021. Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C) Mampu Menghambat Pertumbuhan *Candida albicans*. *Jurnal Kesehatan Perintis (Perintis's Health Journal)*, 8(2), 159–165.
- Stennis VCGGJ. 2002. *Flora Untuk Sekolah di Indonesia*. diterjemahkan oleh Moeso Sarjowinoto, Edisi Ke 6. Pradya Paramita, Jakarta.
- Sukohar A, Armadany FI, Bakede NAF, Malaka MH, Ramdini DA, & Adjeng, ANT. 2022. Antimicrobial Activity of *Syzygium aromaticum* L. Leaves Essential Oil against *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. *Research J. Pharm. and Tech*, 15(12).

- Suryani, Sahumena MH, Zubaydah WS, Nurul Jannah SR., Mardikasari SA, Aswan M, Maria SF, Tendri Adjeng AN., Nisa M. 2022. Formulation and Physicochemical Evaluation of Theophylline Nanoparticles *Transdermal Patch*. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(13): 51–57.
- Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, Škrlec I. 2021. *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 1–19.
- Taurina W, Sari R, Hafinur UC, Wahdaningsih S, Isnindar I. 2017. Optimization Of Stirring Speed And Stirring Time Toward Nanoparticle Size Of Chitosan-Siam Citrus Peel (*Citrus Nobilis L. Var Microcarpa*) 70% Ethanol Extract. *Majalah Obat Tradisional*, 22(1), 16.
- Tiensi AN. 2018. Formulasi *Patch* Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih dengan Variasi Kadar CMC-Na dan Karbopol sebagai Polimer Mukoadhesif, 14(1), 20–28.
- Tungadi R, Thomas NA, Gobel WG, Van. 2021. Formulasi, Karakterisasi, Dan Evaluasi Drops Liquid Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(3), 168–178.
- Tungadi, R. (2020). Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida (Issue 1989).
- Ulhaqi TD. 2020. Formulasi dan Uji Karakteristik SNEDDS Ekstrak Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) dengan Variasi Perbandingan Minyak Kaprilat, Surfaktan dan Ko-surfaktan', *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(2), 1 - 43.
- Wahyuni D, Mawardika H, Riski WA, Pitaloka SA. 2023. Karakterisasi Makroskopis Dan Mikroskopis Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Sebagai Bahan Alam Berkhasiat Obat PENDAHULUAN Jeruk purut (*Citrus hystrix* DC) banyak dibudidayakan oleh masyarakat tetapi pemanfaatannya merupakan salah . 2(2): 1–7.
- Wang W, Lu KJ, Yu CH., Huang QL, Du Y Z. 2019. Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*, 17(1):1–15.
- Wardani VK, Saryanti D. 2021. Formulasi *Transdermal Patch* Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC). *Smart Medical Journal*, 4(1): 38.
- Yulina IK. 2017. Back to Nature Kemajuan atau Kemunduran. *Mangifera Edu*, 2(1), 20–31.
- Yunira EN, Suryani A, Dadang D, Tursiloadi S. 2021. Identifikasi Karakteristik Pengecilan Ukuran dengan Metode Sonikasi dari Formula Insektisida yang Ditambahkan Surfaktan Berbasis Sawit. *Journal of Science and Applicative Technology*, 5(1), 85.

- Zahroh UA, Wahyuni D, Iqbal M. 2022. Toksisitas Ekstrak Terpurifikasi Daun Buas-Buas (*Premna serratifolia* L.) terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Culex* sp. *Saintifika*, 24(1), 10–19.
- Zakiyatul Khafidhoh, Sri Sinto Dewi, AI. (2015). Efektivitas Infusa Kulit Jeruk Purut (*Citrus hystrix* Dc.) Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* Penyebab Sariawan Secara in vitro. *University Research Coloquium*, 7(2), 32407–39189.
- Zamzamiyah IN, Ashari S. 2020. Eksplorasi dan Karakterisasi Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) di Kabupaten Tulungagung. *Jurnal Produksi Tanaman*, 8(11), 1041–1042.
- Zeng C, Zheng R, Yang X, Du Y, Xing J, Lan W. 2019. Improved oral delivery of tilianin through lipid–polymer hybrid nanoparticles to enhance bioavailability. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519(2), 316–322.