

Uji Aktivitas Antijamur *Candida albicans* Sediaan Patch Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Antifungal Activity of Candida albicans of Mucoadhesive Patch Preparations Soursop Leaf Ethanol Extract (Annona muricata L.)

Rini Yuliyani | Gina Septiani Agustien | Susanti

How to cite: Yuliyani, R. *et al.* (2024) "Uji Aktivitas Antijamur *Candida albicans* Sediaan Patch Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)", Farmasains: Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian, 11(1), pp. 12–24. <https://doi.org/10.22236/farmasains.v11i1.12682>

To link to this article: <https://doi.org/10.22236/farmasains.v11i1.12682>



©2024. The Author(s). This open access article is distributed under a [Creative Commons Attribution \(CC BY-SA\) 4.0 license](#).



Published Online on April 30, 2024



[Submit your paper to this journal](#)



CrossMark

[View Crossmark data](#)



Uji Aktivitas Antijamur *Candida albicans* Sediaan *Patch* Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Rini Yuliyani*, Gina Septiani Agustien, Susanti

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan Tasikmalaya, Tasikmalaya, 46115, Indonesia

*Corresponding author: riniyuliyani13@gmail.com

Received: 5 September 2023

Accepted: 27 April 2024

Published: 30 April 2024

Abstract

Oral candidiasis is an infectious disease in the mouth caused by the fungus *Candida albicans*. Soursop leaf (*Annona muricata* L.) has antifungal activity against *C. albicans* and can be formulated into a mucoadhesive patch. This study aimed to formulate soursop ethanol extract into a mucoadhesive patch and evaluate its antifungal activity against *C. albicans*. Soursop leaves were extracted by maceration using 96% ethanol. The extract was then formulated into mucoadhesive patches using varying concentrations of 15% (F1), 17.5% (F2), and 20% (F3). Patches were evaluated including an organoleptic test, weight, and thickness uniformity test, folding endurance test, pH test, and swelling index test. The results showed that soursop leaf extract could be formulated into mucoadhesive patches as all formulations met the requirements for formulation characteristics. The antifungal activity was evaluated using the pitting method on Saboraud Dextrose Agar media produced an inhibition zone preparation with moderate category in F1 (15%) with an inhibition zone of 6.46 mm and in F2 (17.5%) of 9.13 mm, while strong category in F3 (20%) was 12.46 mm. Based on the study results, it can be concluded that soursop leaf extract may be formulated into a mucoadhesive patch preparation with antifungal activity against *C. albicans*.

Keywords: Antifungal, *Candida albicans*, Mucoadhesive patch, Soursop leaf

Abstrak

Kandidiasis oral merupakan salah satu penyakit infeksi yang terjadi pada mulut yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans*. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman yang memiliki aktivitas antijamur terhadap *C. albicans* dan dapat diformulasikan menjadi sediaan *patch* mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan ekstrak etanol daun sirsak menjadi sediaan *patch* mukoadhesif dan mengevaluasi aktivitas antijamurnya terhadap *C. albicans*. Ekstrak daun sirsak dibuat dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Ekstrak kemudian diformulasikan menjadi sediaan *patch* mukoadhesif dengan variasi konsentrasi 15% (F1), 17,5% (F2), dan 20% (F3). *Patch* dilakukan evaluasi diantaranya uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ketebalan, uji ketahanan lipat, uji pH, dan uji *swelling index*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak dapat dibuat menjadi sediaan *patch* mukoadhesif karena semua formula telah memenuhi persyaratan karakteristik sediaan. Uji aktivitas antijamur menggunakan media *Saboraud Dextrose Agar* dengan metode sumuran menghasilkan zona hambat sediaan dengan kategori sedang, F1 (15%) memiliki zona hambat sebesar 6,46 mm, F2 (17,5%) sebesar 9,13 mm, sedangkan kategori kuat pada F3 (20%) sebesar 12,46 mm. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak dapat diformulasikan menjadi sediaan *patch* mukoadhesif dan memiliki aktivitas antijamur terhadap *C. albicans*.

Kata Kunci: Antijamur, *Candida albicans*, Daun sirsak, *Patch* mukoadhesif



2024. The Author(s). This open access article is distributed under a [Creative Commons Attribution \(CC BY-SA\) 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi di negara-negara tropis, salah satunya disebabkan oleh jamur. Angka kejadian infeksi tertinggi adalah dermatofitosis dan kandidiasis (Indrayati *et al.*, 2018). Salah satu jenis kandidiasis adalah kandidiasis oral. Kandidiasis oral adalah penyakit pada rongga mulut manusia terutama pada wilayah lidah, orofaring, lipatan mukosa bukal, dan mukosa bukal yang disebabkan oleh *Candida albicans* (Makhfirah *et al.*, 2020).

C. albicans ialah flora normal pada tubuh yang kehadirannya tidak disadari karena tidak bersifat patogen, namun dapat menjadi patogen bila pertumbuhannya meningkat seperti imunitas yang rendah (Indriani *et al.*, 2018) Umumnya, mikrobiota normal tubuh manusia mampu menekan perkembangan *C. albicans*. Namun, ketika mikrobiota normal terganggu, *C. albicans* akan berkembang biak dan menyebabkan kandidiasis (Makhfirah *et al.*, 2020).

Sirsak (*Annona muricata* L.) ialah tumbuhan yang memiliki potensi untuk mengobati suatu penyakit karena metabolit sekunder yang dikandungnya. Ekstrak etanol daun sirsak yang telah dilakukan analisis fitokimia mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, steroid, serta fenolik (Hasmila *et al.*, 2019). Begitu juga dengan pertumbuhan jamur *C. albicans* yang dapat dihambat kuat oleh ekstrak daun sirsak (Rasyidah, 2019). Khasiat ekstrak daun sirsak sebagai antijamur dilaporkan oleh Putri (2021), dimana aktivitas pertumbuhan *C. albicans* dapat dihambat dengan ekstrak etanol daun sirsak pada konsentrasi 15%, 20%, dan 25% dengan masing-masing diameter zona hambatnya sebesar 17,3 mm (kuat), 20,3 mm (sangat kuat), dan 20,1 mm (sangat kuat).

Penelitian mengenai formulasi daun sirsak yang bekerja terhadap kandidiasis oral umumnya dibuat dalam bentuk sediaan salep, gel, atau obat kumur, namun belum ada formulasi ekstrak daun sirsak menjadi sediaan *patch* mukoadhesif. *Patch* mukoadhesif merupakan sediaan farmasi yang cara pakainya dilekatkan pada dinding mukosa mulut. Sediaan *patch* mempunyai beragam kelebihan dibandingkan

dengan bentuk sediaan obat konvensional lainnya. Sediaan *patch* bukal lebih dapat diterima dan nyaman digunakan sehingga umumnya disukai pasien karena dapat menempel menutupi lesi, elastis, dan dapat menyesuaikan dengan bentuk mukosa mulut (Ardiyana *et al.*, 2021). Selain itu, terdapat sedikit efek yang tidak diinginkan dan berkurangnya frekuensi pasien minum obat karena kemampuannya dalam menjaga bioavailabilitas obat (Setyawan *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang tersebut, dilakukan pembuatan sediaan *patch* mukoadhesif dari ekstrak etanol daun sirsak dan evaluasi aktivitasnya sebagai antijamur terhadap *C. albicans* pada berbagai variasi konsentrasi.

METODE PENELITIAN

1. Pembuatan Simplisia

Tanaman dideterminasi di SITH ITB (nomor surat: 3134/IT1.C11.2/TA.00/2023). Daun sirsak yang dipanen sebanyak 4 kg. Daun yang dipergunakan ialah daun yang tidak terlampau muda dan tidak terlampau tua. Daun disortasi basah, dicuci bersih di bawah air yang mengalir, dirajang, dan dikeringkan tanpa terpapar sinar matahari langsung, yaitu dengan cara dianginkan dalam suhu ruang. Daun yang sudah kering dilakukan sortasi kering. Selanjutnya, daun sirsak dihaluskan menggunakan *blender*, kemudian diayak dengan mesh nomor 40 (Legi *et al.*, 2021).

2. Pembuatan Ekstrak

Metode ekstraksi yang dipilih adalah metode maserasi dengan menggunakan etanol 96% sebagai pelarut. Maserasi dilaksanakan dalam waktu tiga hari dengan mengganti pelarut tiap 24 jam. Serbuk simplisia daun sirsak sejumlah 500 g direndam dalam pelarut etanol 96% dalam wadah kaca selama 24 jam terlindung dari cahaya sambil sering dilakukan pengadukan. Filtrat pertama yang diperoleh disaring, lalu ampas yang diperoleh diremaserasi dengan pelarut yang baru sampai warna dari pelarut tersebut tidak pekat lagi. Maserat yang didapat dipekatkan dengan *rotary evaporator*

(HEM-01) pada suhu 60°C dilanjutkan dalam *waterbath* (B-ONE) sampai terbentuk ekstrak kental (Rasyadi *et al.*, 2022).

3. Penapisan Fitokimia Serbuk Simplisia dan Ekstrak Daun Sirsak

a. Uji Alkaloid

Serbuk simplisia dididihkan dalam aquadest, sedangkan 2 mL ekstrak diuapkan menggunakan cawan porselen. Hasil endapan dilarutkan dengan HCl 2 M sebanyak 5 mL. Larutan tersebut dibagi menjadi tiga tabung reaksi. Tabung pertama merupakan blanko, dimasukkan 3 tetes HCl 2 M. Tabung kedua dimasukkan 3 tetes pereaksi Dragendorff, tabung ketiga diberikan 3 tetes pereaksi Mayer, dan tabung keempat ditambah 3 pereaksi Wagner. Hasil positif untuk alkaloid ditunjukkan oleh munculnya endapan berwarna jingga pada pereaksi Dragendorff, endapan kuning pada pereaksi Mayer, dan endapan coklat pada pereaksi Wagner (Minarno, 2015).

b. Uji Flavonoid

Sampel sebanyak 0,5 g ditambahkan 2-4 tetes HCl pekat dan 2-3 keping kecil logam Mg. Berubahnya warna larutan dari kuning tua jadi jingga merupakan tanda bahwa sampel positif mengandung flavonoid (Minarno, 2015).

c. Uji Tanin

Sampel direndam dengan metanol, lalu dimasukkan 2-3 tetes larutan FeCl_3 1%. Sampel dikatakan positif tanin jika warna larutan berubah menjadi hitam kebiruan atau hijau (Minarno, 2015).

d. Uji Saponin

Sebanyak 1 g sampel dimasukkan ke tabung reaksi kemudian direndam menggunakan aquadest dan dididihkan selama 2 - 3 menit. Setelah dingin, larutan dikocok dengan kuat. Adanya busa yang stabil menandakan sampel positif mengandung saponin (Minarno, 2015).

e. Uji Steroid dan Triterpenoid

Sebanyak 2 mL sampel dalam cawan porselen diuapkan kemudian residu dilarutkan menggunakan 0,5 mL kloroform. Larutan kemudian ditambahkan 0,5 mL asam asetat pekat anhidrat dan 2 mL asam sulfat pekat setetes demi setetes. Reaksi positif triterpenoid diperlihatkan oleh munculnya cincin kecoklatan atau violet pada garis batas larutan. Sementara itu, reaksi positif steroid diperlihatkan dengan munculnya cincin biru kehijauan (Minarno, 2015).

4. Formulasi Sediaan *Patch* Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) ditambahkan aquadest dan diamkan sampai mengembang (campuran 1). Dalam wadah yang lain, dilarutkan metil paraben bersama propilenglikol (campuran 2). Campuran 1 kemudian dimasukkan ekstrak, digerus sampai tercampur rata. Kemudian ditambahkan campuran 2 dan digerus sampai tercampur rata. Ditambahkan aquadest sampai 10 g. Lalu dibiarkan dalam waktu 24 jam pada suhu ruang, lalu dimasukkan ke cawan petri berdiameter 5 cm sejumlah 3 g. Sediaan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C. Setelah mengering, *patch* dilepas dari cetakan cawan petri lalu dimasukkan ke desikator selama 20 jam. *Patch* ditempatkan pada wadah kedap udara (Nurfitriani *et al.*, 2015). Formula sediaan *patch* mukoadhesif disuguhkan pada **Tabel 1**.

5. Evaluasi Sediaan

a. Uji Organoleptis

Sediaan diamati menggunakan pancaindera meliputi bentuk, tekstur, warna, dan tingkat transparansinya (Tiensi *et al.*, 2018).

b. Uji Keseragaman Bobot

Cara pengujiannya yaitu dengan menghitung berat rata-rata dari tiga *patch* dari masing-masing formula yang telah ditimbang satu-persatu (Tiensi *et al.*, 2018). Disebut seragam jika nilai *coefficient of variation* (CV) $\leq 5\%$.

Tabel 1. Formula Sediaan Patch Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Bahan	Konsentrasi (% b/b)				Fungsi
	F0	F1	F2	F3	
Ekstrak Etanol Daun Sirsak	0	15	17,5	20	Bahan aktif
HPMC	19	19	19	19	Basis
Metil Paraben	0,3	0,3	0,3	0,3	Pengawet
Propilenglikol	21	21	21	21	Plasticizer
Aquadest	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	Pelarut
Bobot Sediaan	10 g	10 g	10 g	10 g	

Keterangan: F0 = formula tanpa bahan aktif ekstrak; F1, F2, F3 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak dengan variasi konsentrasi yang berbeda; HPMC = *Hydroxy Propyl Methyl Cellulose*

c. Uji Keseragaman Ketebalan

Ketebalan *patch* diukur dengan jangka sorong. Dari tiap formula diambil sebanyak 5 *patch*. Kemudian dihitung ketebalan *patch* rata-rata dan standar deviasi (Tiensi *et al.*, 2018). Syarat tebal *patch* adalah ≤ 1 mm (Wardani & Saryanti, 2021).

d. Uji Ketahanan Lipat (*Folding Endurance*)

Cara pengujiannya yaitu *patch* dilipat berkali-kali di bagian yang sama sampai rusak atau sampai 300 kali. *Patch* yang tidak rusak setelah dilakukan pengujian dapat dikatakan *patch* tersebut baik (Tiensi *et al.*, 2018).

e. Pemeriksaan pH

Disiapkan cawan porselen berisi 2 mL aquadest lalu masukkan *patch* ke dalamnya dan didiamkan pada temperatur kamar selama 1 jam sampai mengembang lalu diukur nilai pH dengan pH meter (Smart sensor AS218). Uji dilakukan sebanyak tiga kali replikasi (Tiensi *et al.*, 2018).

f. Uji Kemampuan Mengembang (*Swelling Index*)

Pengukuran kemampuan mengembang *patch* dilakukan dengan memasukkan *patch* dengan ukuran 2 x 2 cm² dari masing-masing formula kedalam 20 mL larutan buffer fosfat

pH 6,8. Tiap 5 menit perendaman, bobot *patch* ditimbang. Namun sebelum penimbangan, *patch* telah dikeringkan menggunakan *tissue*. Proses menimbang ini dikerjakan sampai menit ke-30 (Inayah *et al.*, 2018). Adapun rumus untuk menghitung derajat pengembangan adalah:

$$\text{Derajat Pengembangan} = \frac{(W2 - W1)}{W1} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan: W1 = berat sebelum (g); W2 = berat sesudah direndam dalam larutan buffer (g)

7. Uji Aktivitas Antijamur

a. Sterilisasi Alat dan Bahan

Alat serta bahan yang diperlukan dilakukan sterilisasi dengan alat autoklaf (GEA) pada temperatur 121°C dalam waktu 15 menit.

b. Pembuatan Media *Saboraud Dextrose Agar* (SDA)

Media SDA (OXOID) digunakan sebanyak 6,5 g lalu dilarutkan dengan 100 mL aquadest. Larutan dipanaskan hingga mendidih dan larut. Selanjutnya disterilkan dengan autoklaf pada 121°C dalam waktu 15 menit, dan tekanan 2 atm (Putri, 2021).

c. Peremajaan *Candida albicans* ATCC 90028

Media ditanami isolat murni jamur kemudian diinkubasi dalam waktu 24 jam pada 37°C.

d. Penyiapan Larutan Kontrol

Larutan nistatin *drop* (Cazetin®) digunakan sebagai kontrol positif, sedangkan formula sediaan tanpa penambahan ekstrak daun sirsak sebagai kontrol negatif.

e. Pembuatan Larutan Mc. Farland 0,5

Sebanyak 9,95 mL H₂SO₄ 1% ditambah 0,05 mL BaCl₂ 1% lalu diaduk hingga homogen. Untuk mencegah penguapan, tabung larutan ditutup menggunakan wax parafilm atau bahan lainnya (Santoso *et al.*, 2021).

f. Pembuatan Suspensi Jamur

Sebanyak 10 mL NaCl 0,9% ditambahkan 1 ose isolat jamur, kemudian dihomogenkan dan disesuaikan secara visual tingkat keruhnya dengan larutan standar Mc Farland 0,5 (Santoso *et al.*, 2021).

g. Pengujian Aktivitas Antijamur

Pengujian aktivitas sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak etanol daun sirsak terhadap jamur *C. albicans* diuji menggunakan metode sumur difusi. Cawan petri disiapkan sesuai kebutuhan. Cawan petri diisi dengan 10 mL media SDA dan 200 µL suspensi jamur, kemudian didiamkan sampai padat. Ketika sudah padat, dibuatkan 3 buah sumur difusi berdiameter 5 mm pada tiap cawan petri. Sediaan *patch* dengan konsentrasi 15%, 17,5%, dan 20%, kontrol positif (nistatin), dan kontrol negatif dengan volume 20 µL dimasukkan dalam masing-masing sumur difusi (Silaen *et al.*, 2020). Kemudian diinkubasi dalam inkubator (Memmert) pada suhu 37°C dalam waktu 24 jam. Untuk mengukur daerah hambat digunakan jangka sorong (Tricle Brand) (Santoso *et al.*, 2021).

Analisis Data

Analisis data uji aktivitas antijamur terhadap *C. albicans* dilakukan dengan uji *one-way* ANOVA untuk mengamati adanya perbedaan bermakna dengan taraf kepercayaan 95% ($p < 0,05$), kemudian dilanjutkan dengan uji LSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi menerangkan bahwasanya sampel tumbuhan sirsak yang digunakan adalah dari suku Annonaceae spesies *Annona muricata* L. Setelah dilakukan sortasi basah, daun diperoleh sebanyak 3.250 g. Setelah melalui proses pencucian, perajangan, dan pengeringan, berat simplisia menjadi 1.150 g. Simplisia kering tersebut dihaluskan agar ukuran simplisia menjadi kecil sehingga kontak antara serbuk simplisia dengan pelarut meningkat. Hal tersebut akan mempermudah proses penarikan senyawa dalam simplisia oleh pelarut. Serbuk simplisia daun sirsak yang dihasilkan sebanyak 618 g, dengan rendemen simplisia yaitu 19,02%. Hasil tersebut telah memenuhi syarat rendemen yang baik menurut Depkes RI (2000) yaitu >10%. Sedangkan hasil susut pengeringannya adalah 7,8%. Hasil tersebut telah sesuai dengan syarat susut pengeringan yang baik menurut Kemenkes RI (2017) yaitu <10%.

Penggunaan metode maserasi sebagai metode dalam membuat ekstrak dikarenakan cara kerja dan alat-alat yang digunakan sederhana serta pada prosesnya tidak melibatkan panas sehingga baik untuk metabolit sekunder yang rentan terhadap panas (Badaring *et al.*, 2020). Etanol 96% digunakan karena etanol mudah menguap. Selain itu, etanol mampu menyari dari senyawa nonpolar sampai polar karena polaritas yang dimilikinya. Toksisitas etanol juga lebih rendah jika dibandingkan dengan pelarut organik yang lain (Rasyadi *et al.*, 2022). Serbuk simplisia yang digunakan sebanyak 500 g, sedangkan etanol yang digunakan untuk ekstraksi sebanyak 5 L. Ekstrak kental daun sirsak yang dihasilkan berwarna hijau kehitaman, rasa pahit serta bau khas yang lemah. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Amiruddin *et al.* (2021) yang menyebutkan bahwa ekstrak kental etanol 96% daun sirsak mempunyai warna hijau tua, rasa pahit, serta bau khas yang samar. Ekstrak kental diperoleh sebanyak 92,598 g dengan rendemen yang dihasilkan adalah 18,519%. Adapun nilai rendemen ekstrak yang baik menurut Depkes RI (2000) yaitu >10%, sedangkan menurut Kemenkes RI (2017) untuk ekstrak daun sirsak

yaitu tidak kurang dari 11,4%. Maka, ekstrak kental daun sirsak telah memiliki rendemen yang baik.

Penapisan fitokimia dilakukan pada serbuk simplisia dan ekstrak daun sirsak memberikan hasil sebagaimana tercantum pada **Tabel 2**. Bersumber pada **Tabel 2** dapat ditarik kesimpulan bahwasannya serbuk simplisia dan ekstrak daun sirsak mengandung flavonoid dan tanin. Hasil tersebut sama dengan hasil studi Handayani *et al.* (2019) yang mengungkapkan bahwa zat aktif yang terkandung dalam ekstrak daun sirsak adalah flavonoid, tanin, dan saponin.

Ekstrak etanol daun sirsak diformulasikan menjadi 4 formula yaitu F0 (tanpa ekstrak), F1 (15%), F2 (17,5%), dan F3 (20%). Pembuatan sediaan ini dilakukan dengan menggunakan metode *solvent casting* karena pada pengerjaannya dapat dilakukan dengan mudah dan sesuai untuk dilakukan dalam skala laboratorium (Inayah *et al.*, 2018; Zubaydah & Sahumena, 2021). *Solvent casting* adalah metode dalam membuat *patch* yang bahan-bahannya dicampurkan dalam pelarut yang sesuai, lalu semua campuran bahan tersebut dihomogenkan, dituang dalam suatu cetakan,

dan dikeringkan dengan temperatur tertentu (Tristiyanti *et al.*, 2018). Sediaan *patch* ini dibuat sebanyak 10 g dengan penggunaan HPMC sebagai polimer pembentuk film. Penggunaan HPMC ini pada pembuatan sediaan *patch* lebih disukai karena *patch* yang dihasilkan halus, transparan, dan sifat mukoadhesifnya baik. Metil paraben digunakan sebagai pengawet antimikroba yang mampu menghambat tumbuhnya mikroba pada sediaan sehingga memiliki masa simpan yang lebih panjang. Propilenglikol digunakan sebagai *plasticizer*, yaitu untuk meningkatkan fleksibilitas dan elastisitas *patch* yang dibuat sehingga mencegah film pecah dan sobek (Purnamasari & Zulkarnain, 2018). Selain itu, propilenglikol juga digunakan sebagai *penetration enhancer* yang berfungsi agar daya hantar obat dapat meningkat. Aquadest digunakan sebagai pelarut (Rowe *et al.*, 2009).

Selanjutnya dilakukan evaluasi sediaan *patch* mukoadhesif. Hasil uji organoleptis menunjukkan bahwa keempat sediaan *patch* yang dibuat berupa film tipis, memiliki tekstur permukaan atas halus, namun terdapat sedikit gelembung. Dasar *patch* rata, lentur, tidak rapuh, dan mempunyai bau khas ekstrak. *Patch* memiliki tekstur yang mulus sebab

Tabel 2. Hasil Penapisan Fitokimia Serbuk Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil		Keterangan
		Simplisia	Ekstrak	
	Dragendorff	-	-	Tidak ada endapan jingga
Alkaloid	Mayer	-	-	Tidak ada endapan putih kekuningan
	Wagner	-	-	Tidak ada endapan coklat
	HCl pekat, pita Mg	+	+	Terbentuknya larutan berwarna merah
Tanin	FeCl ₃ 10%	+	+	Terbentuknya larutan berwarna hitam kehijauan
Saponin	Aquadest	-	-	Tidak terbentuk busa yang stabil
Steroid dan Triterpenoid	Lieberman-Burchard	-	-	Tidak terbentuk cincin biru kehijauan ataupun merah-ungu

Keterangan: Positif (+) = Terdeteksi; Negatif (-) = Tidak terdeteksi

polimer HPMC tersebut mengembang dengan sempurna (Purnamasari & Zulkarnain, 2018). *Patch* memiliki permukaan bawah yang rata karena adanya kontak langsung antara permukaan bawah *patch* dengan wadah cetakan. Warna dari masing-masing formula berbeda dikarenakan penggunaan konsentrasi ekstrak yang berbeda. Hasil pembuatan *patch* disajikan pada **Gambar 1**.

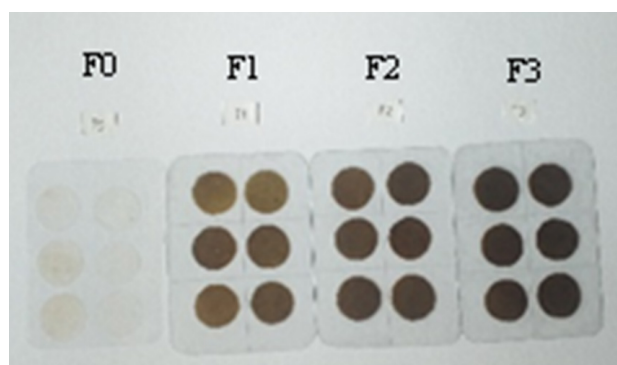
Uji keseragaman bobot bertujuan guna mengetahui sediaan *patch* mukoadhesif yang dibuat mempunyai bobot yang sama atau tidak. Dengan diketahuinya keseragaman bobot ini, dapat diperkirakan bahwa setiap sediaan yang dibuat mempunyai kandungan zat aktif yang seragam. Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada **Tabel 3**. Keseragaman bobot ditunjukkan dengan nilai CV. Nilai CV berguna untuk mengamati sebaran data dari rata-rata hitungannya yang diperoleh dari hasil pembagian dari simpangan baku dengan rata-rata hitung yang ditunjukkan dalam persen. Nilai CV yang baik adalah $\leq 5\%$ yang memiliki

arti bila nilai koefisien variasinya semakin kecil, maka datanya semakin seragam (homogen) (Tiensi et al., 2018). Sebaliknya, bila koefisien variasinya semakin besar, maka data semakin heterogen. Semua formula mempunyai nilai $CV \leq 5\%$ maka bisa diambil kesimpulan bahwa *patch* yang dibuat mempunyai berat yang seragam yang berarti proses pembuatan produk dilakukan secara konsisten. Hal ini berkaitan dengan kandungan ekstrak daun sirsak yang sama banyak pada setiap *patch* (Tristiyanti et al., 2018). Keseragaman bobot ini berhubungan dengan komposisi zat aktif di setiap *patch* tersebut seragam (Inayah et al., 2018).

Pengujian ketebalan bertujuan untuk mengetahui sediaan *patch* yang dibuat mempunyai tebal yang seragam. Syarat tebal *patch* harus ≤ 1 mm, karena jika *patch* terlampau tebal maka zat aktif menjadi susah dilepaskan (Wardani & Saryanti, 2021).

Semua formula memiliki ketebalan yang masuk dalam syarat yang ditentukan yaitu tidak lebih dari 1 mm. Syarat ketebalan ini berperan pada karakteristik fisik *patch* karena *patch* yang tipis dapat berpengaruh pada kenyamanan pada saat penggunaannya (Fatmawaty et al., 2017). Keseragaman ketebalan ini berbanding lurus dengan keseragaman bobot, artinya semakin berat bobot *patch* maka semakin tebal *patch* yang dihasilkan.

Pengujian *folding endurance* atau ketahanan lipat bertujuan guna mengamati elastisitas serta fleksibilitas *patch* setelah dilakukan pelipatan pada bagian yang sama (Wardani & Saryanti, 2021). Hasil uji me-



Gambar 1. Bentuk *Patch* Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Tabel 3. Hasil Evaluasi Fisik Sediaan *Patch* Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Evaluasi Sediaan <i>Patch</i>	F0	F1	F2	F3
Keseragaman Bobot (CV, %)	2,087	1,589	1,322	2,919
Keseragaman Ketebalan (mm)	0,08 \pm 0,01	0,10 \pm 0,01	0,13 \pm 0,01	0,15 \pm 0,02
Ketahanan Lipat (lipatan)	>300	>300	>300	>300
pH	6,81 \pm 0,01	6,43 \pm 0,01	6,83 \pm 0,01	6,76 \pm 0,01

Keterangan: F0 = formula tanpa bahan aktif ekstrak; F1 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daunsirsak konsentrasi 15%; F2 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 17,5%; F3 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 20%

nyatakan bahwa semua formula *patch* tidak ada kerusakan sampai pelipatan lebih dari 300 lipatan sehingga dapat disimpulkan bahwa sediaan *patch* yang dibuat tahan terhadap lipatan. Penggunaan propilenglikol sebagai *plasticizer* sangat berperan dalam keelastisan sediaan *patch*. Ketahanan lipat *patch* yang baik menunjukkan bahwa konsistensi *patch* bagus sehingga saat penyimpanan tidak mudah patah ataupun sobek (Wardani & Saryanti, 2021).

Uji pH dilakukan guna memastikan sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak etanol daun sirsak yang telah dibuat mempunyai rentang pH yang masuk pada kriteria pH mukosa mulut yaitu pada rentang 5,6-7,2 (Tiensi *et al.*, 2018). Nilai pH sediaan tidak diperbolehkan terlampaui asam dan tidak diperbolehkan terlampaui basa agar tidak mengiritasi mukosa mulut. Uji yang dilakukan mendapatkan hasil bahwa semua formula *patch* memiliki pH yang setara dengan standar pH air liur manusia yakni 5,6-7,2 (Tiensi *et al.*, 2018).

Kemampuan mengembang *patch* diukur dengan menggunakan tolak ukur *swelling index*, yakni hasil antara bobot *patch* sebelum pengujian dengan bobot *patch* sesudah pengujian yang dinyatakan dalam bentuk persen (Inayah *et al.*, 2018). Mengembangnya *patch* tersebut berhubungan dengan kinerja *patch* untuk melepaskan zat aktif dan keefektifan *patch* dapat menempel pada mukosa (Patel *et al.*, 2007). Pengujian *swelling index* ini menggunakan media dapar fosfat pH 6,8 karena media tersebut mewakili pH lingkungan rongga mulut. Hasil uji *swelling index* disuguhkan dalam **Tabel 4**.

Berdasarkan hasil tersebut terlihat indeks pengembangan masing-masing formulasi mengalami peningkatan pada menit ke-10 dan mulai menurun pada menit ke-15. Selama perlakuan, setelah direndam dalam buffer fosfat, berat formulasi *patch* meningkat karena penyerapan molekul air, dan seiring dengan bertambahnya waktu merendam, derajat mengembangnya *patch* pun mengalami peningkatan. Sementara itu, menurunnya berat *patch* pada menit ke-15 sampai menit ke-20 disebabkan lapisan polimer *patch* terjadi erosi atau pengikisan secara perlahan-lahan (Inayah *et al.*, 2018; Yudhantara & Febrianto, 2019). Hasil pengembangan tertinggi untuk F1, F2, dan F3 yaitu pada menit ke-10, sedangkan untuk F0 pada menit ke-5. Peristiwa itu sesuai dengan hasil penelitian Mazumder *et al.* (2017) yang menyebutkan bahwasannya waktu optimal untuk matriks *patch* bukal terdisolusi seluruhnya adalah antara 10-40 menit. Kemampuan *patch* mengembang berkaitan dengan kemampuan melepaskan obat (disolusi). Disolusi adalah proses melarutkan suatu obat dalam media tertentu untuk mengukur pelepasan obat dari *patch* mukoadhesif dengan menggunakan media buffer fosfat pH 6,8 yang sama dengan uji kemampuan mengembang. Semakin tinggi nilai *swelling index*, maka kemungkinan profil pelepasan obatnya juga semakin bagus (Inayah *et al.*, 2018).

Penambahan ekstrak ini dapat berpengaruh terhadap nilai pengembangan seperti penelitian Ardiyana *et al.* (2021) yang menunjukkan bahwasannya nilai pengembangan akan mengalami penurunan seiring

Tabel 4. Hasil Uji *Swelling Index Patch* Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Formula	Nilai <i>Swelling Index</i> (%) pada menit ke-				
	0	5	10	15	20
F0	0,00	4,36	4,16	4,11	4,05
F1	0,00	2,65	3,46	2,96	2,46
F2	0,00	3,79	4,21	4,20	3,32
F3	0,00	3,05	4,13	3,97	3,16

Keterangan: F0 = formula tanpa bahan aktif ekstrak; F1 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 15%; F2 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 17,5%; F3 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 20%

dengan peningkatan konsentrasi ekstrak yang digunakan. Menurunnya nilai pengembangan terhadap konsentrasi ekstrak dikarenakan konsentrasi ekstrak yang semakin tinggi menyebabkan semakin rapatnya susunan polimer *patch* sehingga ketika berkontak dengan air memerlukan waktu mengembang yang lebih panjang (Yadav *et al.*, 2010).

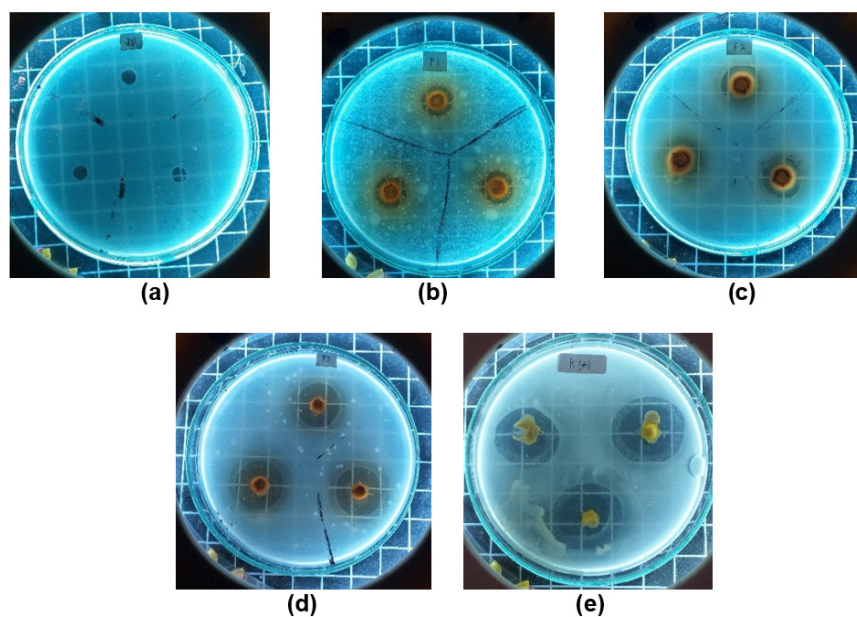
Aktivitas antijamur diuji menggunakan metode sumuran. Metode ini dipilih karena

memiliki kelebihan yaitu kemudahan saat pengukuran luasnya zona hambat karena media SDA terisi oleh isolat tidak sekedar dibagian atas agar saja (Nurhayati *et al.*, 2020). Jamur yang diperoleh diremajakan terlebih dahulu dalam media SDA dengan tujuan untuk mengubah jamur awal yang merupakan kultur induk dan masih dorman menjadi kultur segar sehingga pada saat digunakan, jamur berada dalam keadaan segar (Manalu, 2017). Medium

Tabel 5. Hasil Uji Aktivitas Antijamur Sediaan *Patch* Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak Terhadap *Candida albicans*

Formula	Daya Hambat (mm)			Rata-rata (mm) ± SD	Kategori Daya Hambat
	Uji 1	Uji 2	Uji 3		
F0	0,00	0,00	0,00	0,00 ± 0,00	Tidak ada
F1	7,00	6,25	6,13	6,46 ± 0,47	Sedang
F2	9,25	8,75	9,38	9,13 ± 0,33	Sedang
F3	12,38	11,75	13,25	12,46 ± 0,75	Kuat
K+ (Nistatin)	21,75	21,38	22,63	21,92 ± 0,64	Sangat Kuat

Keterangan: F0 = formula tanpa bahan aktif ekstrak; F1 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 15%; F2 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 17,5%; F3 = formula dengan bahan aktif ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 20%; K+ = kontrol positif; kategori kekuatan daya hambat jamur = <5 mm (Lemah), 5-10 mm (Sedang), 11-20 mm (Kuat), dan >20 mm (Sangat Kuat)



Gambar 2. Hasil Uji Zona Hambat Sediaan *Patch* Mukoadhesif Ekstrak Etanol Daun Sirsak terhadap *Candida albicans* (a) kontrol negatif (tanpa ekstrak), (b) F1 dengan konsentrasi ekstrak daun sirsak 15%, (c) F2 dengan konsentrasi ekstrak daun sirsak 17,5%, (d) F3 dengan konsentrasi ekstrak daun sirsak 20%, dan (e) kontrol positif (nistatin)

SDA adalah salah satu media yang cocok sebagai tempat tumbuhnya *C. albicans* karena mempunyai karakteristik cepat tumbuhnya jamur dalam suasana asam (pH 4,5 – 6,5) dibandingkan dengan pH normal (Getas *et al.*, 2014). Selanjutnya pembuatan suspensi jamur dan dilihat tingkat kekeruhannya yang harus sesuai larutan standar McFarland 0,5. Bahan uji yang dipakai pada pengujian sediaan *patch* mukoadhesif yaitu sediaan dengan konsentrasi daun sirsak yang berbeda yaitu untuk F1 (15%), F2 (17,5%), F3 (20%), F0 (tanpa ekstrak) sebagai kontrol negatif, dan kontrol positif yaitu sediaan nistatin *drop*. Hasil pengukuran zona hambat disuguhkan pada **Tabel 5**.

Berdasarkan hasil uji antijamur sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak etanol daun sirsak (Gambar 2), peningkatan zona hambat disebabkan semakin tingginya konsentrasi ekstrak maka semakin tinggi pula kemampuan senyawa antijamur dalam menekan tumbuhnya jamur (Pelezar & Chan, 2005). Zona hambat yang dihasilkan dari pengujian berdasarkan dengan adanya senyawa metabolit sekunder pada tanaman (Larasati *et al.*, 2021). Berdasarkan studi ini, metabolit sekunder flavonoid dan taninlah yang mempunyai peran sebagai zat antijamur. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Putri (2021) yang menyebutkan bahwasannya senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak daun sirsak yang berkhasiat sebagai antijamur *C. albicans* ialah alkaloid, flavonoid, tanin, serta saponin. Hasil penapisan fitokimia daun sirsak dalam penelitian ini juga memperlihatkan bahwa senyawa flavonoid dan tannin terkandung dalam ekstrak daun ini.

Mekanisme kerja flavonoid sebagai agen antijamur adalah terbentuknya ikatan antara fosfolipid dan gugus hidroksil pada lapisan jaringan sel jamur, sehingga merusak sel jamur maka terjadi penghambatan proliferasi sel serta peningkatan permeabilitas lapisan sel, sehingga sel jamur mengalami denaturasi. Gugus fenol pada flavonoid merupakan gugus yang berperan dalam aktivitas antijamur (Zearah, 2014). Tanin dapat menghalangi pembentukan protein di lapisan sel dan polipeptida dinding sel. Akibatnya proses terbentuknya dinding sel jamur jadi tidak lagi utuh dan hancur (Agustina *et al.*, 2021).

Analisis data aktivitas antijamur sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak etanol daun sirsak dengan metode *one-way* ANOVA dilakukan untuk melihat perbedaan bermakna pada masing-masing formulasi dengan konsentrasi ekstrak etanol daun sirsak yang bervariasi. Pengujian pertama ialah uji normalitas data memakai uji *Shapiro-Wilk* guna mengidentifikasi apakah data tersebar normal atau tidak berdasarkan syarat nilai $p > 0,05$. Data aktivitas antijamur *patch* mukoadhesif ekstrak daun sirsak memenuhi syarat uji karena masing-masing variabel memiliki nilai $p > 0,05$ yang memiliki arti bahwa data tersebar baik. Pengujian kedua adalah uji homogenitas variasi memakai uji *Levene* untuk mengidentifikasi apakah kelompok uji memiliki data yang sama atau tidak dengan syarat $p > 0,05$ (Jihad *et al.*, 2020). Hasil uji menunjukkan bahwa data mempunyai signifikansi 0,099 ($p < 0,05$), yang mempunyai arti bahwa uji aktivitas antijamur *patch* mukoadhesif mempunyai variasi data yang sama atau seragam. Lalu dilaksanakan uji *one-way* ANOVA dengan syarat jika $p < 0,05$ menyatakan terdapatnya perbedaan bermakna dari tiap formula. Hasil pengujian memiliki signifikansi (p) 0,000. Hal ini memberitahukan terdapatnya pengaruh variasi konsentrasi ekstrak pada aktivitas antijamur *patch* mukoadhesif ekstrak etanol daun sirsak.

Menurut hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan bahwa semua sediaan *patch* mukoadhesif ekstrak daun sirsak dapat menghambat pertumbuhan jamur *C. albicans* dengan ditandai adanya zona hambat disekitar sumuran. Namun, aktivitasnya tidak lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif nistatin.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat diformulasikan menjadi sediaan *patch* mukoadhesif yang mempunyai aktivitas antijamur terhadap *C. albicans*. Aktivitas antijamur sediaan *patch* dengan konsentrasi ekstrak 15% menghasilkan nilai zona hambat sebesar 6,46 mm (sedang), ekstrak 17,5% sebesar 9,13 mm (sedang), dan ekstrak 20% sebesar 12,46 mm (kuat).

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, E., Andiarna, F., Hidayati, I. and Kartika, V.F. (2021), "Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak *Black Garlic* Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*", *Jurnal Ilmiah Biologi*, Vol. 10 No. 2, pp. 143–157, <https://doi.org/10.26877/bioma.v10i2.6371>
- Amiruddin, Prisiska, F. and Gusmayadi, I. (2021), "Pengaruh Kombinasi Manitol-Sorbitol Sebagai Pengisi Tablet Kunyah Ekstrak Etanol 96% Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)", *Farmasains: Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, Vol. 8 No. 1, pp. 23–29, <https://doi.org/10.22236/farmasains.v8i1.5381>
- Ardiyana, R.I., Putri, N.E.K. and Prasetya, F. (2021), "Formulasi Sediaan Patch Bukal Ekstrak Daun Sirih Hitam (*Piper betle* L. var *Nigra*)", *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, Vol. 13 No. 28, pp. 171–174, doi: <https://doi.org/10.25026/mpc.v13i1.462>
- Badaring, D.R., Sari, S.P.M., Nurhabiba, S., Wulan, W. and Lembang, S.A.R. (2020), "Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*", *Indonesian Journal of Fundamental Sciences*, Vol. 6 No. 1, pp. 16–26, <https://doi.org/10.26858/ijfs.v6i1.13941>
- Depkes RI. (2000), *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat Cetakan Pertama*, Dikjen POM, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta.
- Fatmawaty, A., Nisa, M., Irmayani and Sunarti. (2017), "Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus alba* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Prolidon dan Etil Selulosa", *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, Vol. 2 No. 1, pp. 17–20.
- Getas, I.W., Wiadnya, I.B.R. and Waguriani, L.A. (2014), "Pengaruh Penambahan Glukosa dan Waktu Inkubasi pada Media SDA (Sabouraud Dextrose Agar) terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*", *Media Bina Ilmiah*, Vol. 8 No. 1, pp. 51–56.
- Handayani, P., Fakhrurrazi and Harris, A. (2019), "Daya Hambat Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*", *Jimvet*, Vol. 3 No. 2, pp. 42–47, <https://doi.org/10.21157/jim%20vet..v3i2.10770>
- Hasmila, I., Natsir, H. and Soekamto, N.H. (2019), "Phytochemical Analysis and Antioxidant Activity of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata* Linn.)", *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 1341 No. 3, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1341/3/032027>
- Inayah, S., Febrina, L., Tobing, N.E.K.P. and Fadraersada, J. (2018), "Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesif Celecoxib", *Proceeding of Mulawarman Pharmaceutical Conferences*, Vol. 8 No. 2018, pp. 177–183, <https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.321>
- Indrayati, S., Suraini and Afriani, M. (2018), "Gambaran Jamur *Candida* sp. dalam Urine Penderita Diabetes Mellitus di RSUD dr. Rasidin Padang", *Jurnal Kesehatan Perintis*, Vol. 5 No. 1, pp. 46–50, <https://doi.org/10.33653/jkp.v5i1.93>
- Indriani, S., Suharti, N. and Almurdi, A. (2018), "Hubungan Higienitas Vagina, Kadar Gula Darah dan Kadar Hormon Estrogen dengan Kejadian Kandidiasis Vaginalis", *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, Vol. 18 No. 3, pp. 601–608, <http://dx.doi.org/10.33087/jiubj.v18i3.508>
- Jihad, A.F.A., Zulfa, F. and Bahar, M. (2020), "Uji Efektivitas Ekstrak Bawang Bombai (*Allium cepa* L. Var. *Cepa*) terhadap Pertumbuhan Jamur *Mallasezia furfur* secara *In Vitro*", *Prosiding Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK)*, Vol.1 No. 2, pp. 295–303.
- Kemenkes RI. (2017), *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Larasati, N.A., Indah, T., Marpaung, M.P. and Purnama, P. (2021), "Pengaruh Jenis Pelarut Ekstrak Kecambah Kacang Hijau (*Vigna radiata* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 dan Jamur *Candida albicans*

- ATCC 01231”, *Farmasains : Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, Vol. 8 No. 2, pp. 65–75, <https://doi.org/10.22236/farmasains.v8i2.6216>
- Legi, A.P., Edy, H.J. and Abdullah, S.S. (2021), “Formulation and Antibacterial Test for Liquid Soap with Ethanol Extract of Soursop Leaves (*Annona muricata* Linn) Against *Staphylococcus aureus* Bacteria”, *Pharmakon*, Vol. 10 No. 3, pp. 1058–1065, doi: <https://doi.org/10.35799/pha.10.2021.35610>
- Makhfirah, N., Fatimatuzzahra, C., Mardina, V. and Fanani Hakim, R. (2020), “Pemanfaatan Bahan Alami sebagai Upaya Penghambat *Candida albicans* pada Rongga Mulut”, *Jurnal Jeumpa*, Vol. 7 No. 2, pp. 400–413, <https://doi.org/10.33059/jj.v7i2.3005>
- Manalu, R.T. (2017), “Isolasi dan Karakterisasi Bakteri Pendegradasi Hidrokarbon Asal Indonesia”, *Sainstech Farma*, Vol. 10 No. 2, pp. 23–28, <https://doi.org/10.37277/sfj.v10i2.379>
- Mazumder, S., Pavurala, N., Manda, P., Xu, X., Cruz, C.N. and Krishnaiah, Y.S.R. (2017), “Quality by Design Approach for Studying the Impact of Formulation and Process Variables on Product Quality of Oral Disintegrating Films”, *International Journal of Pharmaceutics*, 527 (1-2), pp. 151-160, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.048>
- Minarno, E.B. (2015), “Skrining Fitokimia dan Kandungan Total Flavonoid pada Buah *Carica pubescens* Lenne & K. Koch di Kawasan Bromo, Cagar, dan Dataran Tinggi Dieng”, *El-Hayah Jurnal Biologi*, Vol. 5 No. 2, pp. 73–82, doi: <https://doi.org/10.18860/elha.v5i2.3022>
- Nurfitriani, W., Desnita, R. and Luliana, S. (2015), “Optimasi Konsentrasi Basis HPMC Pada Formula Patch Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.)”, *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, Vol. 3 No. 1, pp. 1-8.
- Nurhayati, L.S., Yahdiyani, N. and Hidayatulloh, A. (2020), “Perbandingan Pengujian Aktivitas Antibakteri Starter Yogurt dengan Metode Difusi Sumuran dan Metode Difusi Cakram”, *Jurnal Teknologi Hasil Peternakan*, Vol. 1 No. 2, pp. 41–46, <https://doi.org/10.24198/jthp.v1i2.27537>
- Patel, V.M., Prajapati, B.G. and Patel, M.M. (2007), “Design and Characterization of Chitosan-Containing Mucoadhesive Buccal Patches of Propanolol Hydrochloride”, *Acta Pharm*, Vol. 57 No. 1, pp. 61–72, <https://doi.org/10.2478/v10007-007-0005-9>
- Pelezar, M.J. and Chan, E.C.S. (2005), *Dasar-Dasar Mikrobiologi, Jilid 1*, edited by Penerjemah Hadiotomo R.S., Imas T., Tjitrosomo, S.S., dan A.S.L., UI-Press, Jakarta.
- Purnamasari, V.M. and Zulkarnain, I. (2018), “Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Patch Bukal Mukoadhesif Ekstrak Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) dengan Kombinasi Polimer Polivinil Prolidon (PVP) dan Natrium Karboksimetil Selulosa (Na-CMC) terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*”, *As-Syifaa*, Vol. 10 No. 02, pp. 221–229, <https://doi.org/10.56711/jifa.v10i2.433>
- Putri, R. (2021), “Formulasi Sediaan Sampo Antiketombe Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Uji Aktivitasnya terhadap Jamur *Candida albicans* secara *In Vitro*”, *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Terapan*, Vol. 4 No. 1, pp. 255–268.
- Rasyadi, Y., Rahim, F., Devita, S., Merwanta, S. and Hanifa, D. (2022), “Formulasi dan Uji Stabilitas Handbody Lotion Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.)”, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Vol. 3 No. 1, pp. 15–23, doi: <https://doi.org/10.30591/pjif.v11i1.2958>
- Rasyidah and Hutasuhut, M.A. (2019), “Studi Etnobotani dan Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)”, *KLOROFIL: Jurnal Ilmu Biologi dan Terapan*, Vol. 3 No. 1, p. 10-14, <http://dx.doi.org/10.30821/kfl:jibt.v3i1.7825>
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009), *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, Amerika.

- Santoso, T., Sukmawati, S. and Miranti, A. (2021), "Uji Efektivitas Air Perasan Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) dalam Menghambat Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*", *HERBAPHARMA : Journal of Herb Farmacological*, Vol. 3 No. 2, pp. 96–101, <https://doi.org/10.55093/herbapharma.v3i2.279>
- Setyawan, E.I., Dewantara, I.G.N.A. and Putra, I.M.D.D. (2014), "Optimasi Formula Matrik Patch Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) Menggunakan Mentol Dan Peg 400 sebagai Permeation Enhancer dan Plasticizer", *Media Farmasi*, Vol. 11 No. 2, pp. 120–132, <http://dx.doi.org/10.12928/mf.v11i2.1872>
- Silaen, A.D., Rita, W.S. and Swantara, I.M.D. (2020), "Aktivitas Antijamur Ekstrak n-butanol dari Daun Trembesi (*Albizia saman* (Jacq.) Merr) terhadap Jamur *Candida albicans* dan Penentuan Total Flavonoid", *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, Vol. 8 No. 1, pp. 9–15.
- Tiensi, A.N., S., T.R. and Sulaiman, T.N.S. (2018), "Formulasi Patch Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Betle* L.) dengan Variasi Kadar CMC-Na dan Karbopol sebagai Polimer Mukoadhesif", *Majalah Farmaseutik*, Vol. 14 No. 1, pp. 20–28, <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v14i1.41925>
- Tristiyanti, D., Putri, Y.D. and Utami, R.N. (2018), "Pembuatan Patch Bukal Mukoadhesif Atenolol Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Na-CMC dan PVP K-30", *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol. 30 No. 2, pp. 44–50, <http://dx.doi.org/10.58327/jstfi.v7i2.80>
- Wardani, V.K. and Saryanti, D. (2021), "Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) Dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC)", *Smart Medical Journal*, Vol. 4 No. 1, pp. 38–44, <https://doi.org/10.13057/smj.v4i1.43613>
- Yadav, V.K., Gupta, A.B., Kumar, R., Yadav, J.S. and Kumar, B. (2010), "Mucoadhesive Polymers: Means of Improving the Mucoadhesive Properties of Drug Delivery System", *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, Vol. 2 No. 5, pp. 418–432.
- Yudhantara, S.M. and Febrianto, Y. (2019), "Formulasi Patch Buccal Mucoadhesive Nifedipin Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol® 940P dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) K15M", *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, Vol. 2 No. 1, pp. 32–39.
- Zearah, S.A. (2014), "Antifungal and Antibacterial Activity of Flavonoid Extract from *Terminalia chebula* Retz. Fruit", *Journal of Basrah Researches (Sciences)*, Vol. 40 No. 1A, pp. 122–131.
- Zubaydah, W.O.S. and Sahumena, M.H. (2021), "Fast Dissolving Oral Film Salbutamol Sulfat dengan Menggunakan Polimer HPMC", *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, Vol. 1 No. 3, pp. 133–142.