

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Mukosa mulut adalah lapisan paling penting yang melapisi rongga mulut termasuk gusi, pipi, lidah, dan langit-langit. Mukosa mulut memiliki fungsi utama dalam melindungi jaringan rongga mulut dan juga berfungsi sebagai organ sensoris, aktivitas kelenjar serta sekresi. Sebagai lapisan terluar mulut, mukosa mulut akan melindungi jaringan yang terdapat di bawahnya dari lingkungan eksternal dan rentan terhadap luka seperti lesi. Berdasarkan Sari dkk. (2023) lesi oral adalah suatu kondisi di mana terjadi perubahan abnormal pada jaringan mukosa di rongga mulut, berupa ketidakwajaran pada lapisan permukaan mukosa tersebut. Lesi ini dapat menimbulkan perubahan bentuk dan sering kali disertai rasa nyeri pada area mukosa mulut yang terkena. Selain itu, lesi juga dapat terlihat melalui perubahan warna, variasi tekstur permukaan mukosa, pembengkakan, atau bahkan hilangnya kesatuan dan integritas lapisan mukosa di rongga mulut.

Ulkus Traumatikus adalah salah satu jenis lesi oral yang sering terjadi, ditandai dengan hilangnya lapisan epitel, yang mencapai *lamina propria*. Ulkus ini merupakan Ulkus tunggal berbatas tegas tidak teratur yang dikelilingi oleh eritema difus, berwarna putih dan ditutupi oleh pseudomembran. Ulkus traumatikus dapat bersifat kronis, akut, maupun sembuh sendiri, yang biasanya sembuh dalam waktu 10-14 hari setelah faktor penyebab dihilangkan. Gejala ulkus dapat muncul pada bibir, langit-langit, lidah lateral, mukosa bukal atau

lipatan mukosa bukal. Selain itu, ulkus juga dapat terjadi pada gingiva akibat trauma sikat gigi atau makanan.

Utariani dkk. (2021) menyatakan bahwa luka melewati proses yang kompleks dan dinamis, akan tetapi mempunyai pola yang dapat diprediksi. Proses ini terdiri atas tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferaatif, dan fase remodeling. Inflamasi adalah respon tubuh dalam memproteksi diri terhadap luka pada jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang menyebabkan kerusakan atau zat-zat mikrobiologik. Tubuh akan melepaskan zat kimia tertentu yang akan menstimulasi terjadinya peradangan pada reaksi tersebut, salah satunya adalah TNF- α .

Menurut Narto & Restami (2024) TNF- α atau Tumor Necrosis Factor Alfa merupakan satu dari sejumlah besar sitokin yang diproduksi oleh monosit atau makrofag, juga diproduksi oleh sel mast, sel endotel, jaringan saraf dan sel limfosit seperti limfosit T dan B dan sel natural killer (NK). TNF- α akan membantu meningkatkan trombogenesis, merangsang sel adhesi dari sel darah putih untuk mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan. TNF- α bekerja dengan cara mengatur aktivasi, diferensiasi dan proliferasi sel yang penting dalam penyakit inflamasi dan juga membantu dalam mengatur keberlangsungan hidup sel. TNF- α berperan sebagai mediator proinflamasi yang mengaktifkan sel-sel imun inflamasi, fibroblas, dan sel epitel. Peningkatan kadar TNF- α menunjukkan sedang terjadi respons peradangan aktif, sementara penurunan kadarnya mencerminkan perbaikan jaringan luka, sehingga proses penyembuhan dapat berjalan optimal.

Berdasarkan data Riskesdas (2018), Indonesia telah memanfaatkan pelayanan kesehatan tradisional sebanyak 31,4 %, pemanfaatan obat tradisional dengan ramuan racikan sendiri memiliki persentase sebanyak 31,8 % dan pengobatan dengan menggunakan ramuan obat tradisional sebanyak 48 %. Penggunaan obat tradisional lebih aman digunakan dalam pengobatan dibandingkan dengan penggunaan obat-obatan modern, karena obat-obatan tradisional memiliki efek samping yang lebih sedikit. Terdapat berbagai jenis tumbuhan yang dapat digunakan dalam pengobatan tradisional di Indonesia, salah satunya yaitu daun *Carica papaya* atau daun pepaya (Dewi dkk. 2025)

Anggriani dkk. (2024) menyebutkan bahwa daun pepaya telah banyak digunakan sebagai tanaman obat oleh masyarakat sejak dahulu. Tanaman ini banyak tumbuh di hampir seluruh negara-negara subtropis di dunia. Tanaman pepaya merupakan tanaman tahunan yang dapat tumbuh di dataran rendah hingga dataran tinggi. Daun pada tumbuhan pepaya terbukti mengandung banyak komponen aktif yang mampu meningkatkan penyembuhan pada luka. Senyawa aktif yang terkandung dalam pepaya yaitu flavonoid, alkaloid, papain, antrakuinon, saponin, steroid, tanin dan triterpenoid.

Penelitian oleh Aulianshah dkk. (2024) mengenai efek daun pepaya konsentrasi 40 %, 50 % dan 60 % sebagai anti-inflamasi pada tikus wistar jantan menunjukkan bahwa terdapat kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, fenol, alkaloid, dan enzim papain yang berperan dalam menekan sitokin pro-inflamasi serta meningkatkan aktivitas antioksidan seluler. Pada Parawansah dkk. (2022) disebutkan bahwa flavonoid mampu mengurangi ekspresi sitokin atau kemokin proinflamasi, termasuk TNF- α , IL1b, IL-6, dan IL-8.

Salah satu bentuk sediaan yang dapat digunakan dalam rongga mulut adalah *patch*, yang berfungsi sebagai sistem penghantaran obat melalui mukosa. *Patch* ini dirancang untuk memberikan efek sistemik dengan pelepasan dosis bahan aktif yang terkontrol secara bertahap, sehingga meningkatkan efektivitas terapi. *Patch* mukoadhesif memiliki kemampuan menempel dengan lembut dan fleksibel pada permukaan mukosa, sehingga memastikan kontak yang optimal antara senyawa terapeutik di dalamnya dengan jaringan target. Senyawa aktif yang terkandung dalam *patch* kemudian dilepaskan secara perlahan melalui kulit, memungkinkan penyerapan yang stabil dan berkelanjutan ke dalam tubuh. Dengan demikian, *patch* mukoadhesif menjadi sediaan yang praktis dan efektif untuk penghantaran obat topikal maupun sistemik, khususnya dalam pengobatan ulkus traumatikus.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang dapat diambil ialah :

Bagaimanakah efektivitas *patch* mukoadhesif ekstrak daun pepaya terhadap penurunan kadar TNF- α pada ulkus traumatikus mukosa oral tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas *patch* mukoadhesif ekstrak daun pepaya terhadap sitokin proinflamasi pada ulkus traumatikus mukosa oral.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas *patch* mukoadhesif ekstrak daun pepaya terhadap penurunan kadar TNF- α pada ulkus traumatikus mukosa oral tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai efektivitas bahan alam berupa ekstrak daun pepaya berupa *patch* dalam menurunkan ekspresi TNF- α pada ulkus traumatikus.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan bahan alam pada masyarakat melalui penggunaan *patch* mukoadhesif ekstrak daun pepaya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Ulkus traumatikus

Lesi mukosa adalah suatu kondisi abnormal atau kelainan yang terjadi pada permukaan lapisan mukosa di dalam mulut. Kondisi ini sering kali menimbulkan rasa nyeri pada area mukosa yang terkena. Lesi pada mukosa rongga mulut biasanya ditandai dengan perubahan warna, variasi tekstur permukaan, pembengkakan, atau bahkan hilangnya kesatuan dan integritas lapisan mukosa tersebut. Penyebab utama lesi ini meliputi infeksi bakteri, trauma lokal atau iritasi yang bersifat kronis, penyakit sistemik, serta gaya hidup yang kurang sehat seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dalam jangka panjang. Kebiasaan masyarakat di daerah pinggiran, seperti mengunyah sirih dan pinang, juga diduga menjadi faktor pemicu munculnya lesi mukosa mulut. Gejala yang umum muncul pada lesi ini meliputi sensasi terbakar, iritasi, dan rasa sakit. Beberapa jenis lesi dapat mengalami perubahan patologis yang signifikan, terutama yang berpotensi berkembang menjadi keganasan seperti karsinoma sel skuamosa mulut. Tingkat kejadian lesi mukosa mulut bervariasi antar negara, kelompok populasi, usia, kondisi kesehatan sistemik, serta kebiasaan buruk yang berbeda-beda di setiap wilayah (Sari dkk. 2023).

Lesi pada rongga mulut merupakan salah satu masalah yang sering dijumpai dalam praktik kedokteran gigi. Salah satu contohnya adalah ulkus traumatikus yang terjadi pada mukosa mulut. Ulkus ini bisa bersifat akut maupun kronis. Secara klinis, tampilan ulkus traumatikus sangat bervariasi,

namun sebagian besar penyebab dan dampaknya dapat diidentifikasi melalui anamnesis dan pemeriksaan klinis yang teliti. Ulkus traumatikus ditandai dengan hilangnya lapisan epitel hingga mencapai lamina propria. Biasanya, ulkus ini berbentuk tunggal dengan tepi yang tidak teratur, dikelilingi oleh area kemerahan (eritema) (gambar 2.1), berwarna putih, dan permukaannya tertutup oleh pseudomembran (Siregar & Setiadhi 2023).

Ulkus traumatikus di rongga mulut biasanya disebabkan oleh berbagai jenis trauma, terutama trauma mekanis seperti tergigit, iritasi dari gigi tiruan yang tidak terawat, serta kontak dengan bagian gigi atau makanan yang tajam. Secara klinis, ulkus ini memiliki bentuk yang bervariasi dan tidak spesifik tergantung pada penyebabnya, namun umumnya memiliki tepi yang tidak beraturan, permukaan tertutup pseudomembran, dan ukuran yang dapat berkisar dari beberapa milimeter hingga beberapa sentimeter. Lokasi yang paling sering terkena adalah mukosa bukal (42%), lidah (25%), dan mukosa labial bawah (9%). Selain trauma mekanis, ulkus traumatikus juga dapat disebabkan oleh trauma termal dan iritasi kimiawi. Penyebab yang paling umum meliputi gigi palsu yang tidak pas, mahkota atau jembatan dengan tepi tajam, serta kerusakan gigi (Umayah 2021).



Gambar 2. 1. Ulkus traumatikus oleh karena gigitan (Dewi & Sidiqa 2024)

Proses penyembuhan luka meliputi 3 fase, yaitu inflamasi, proliferasi dan maturase / remodeling. Proses penyembuhan ini diharapkan dapat terjadi dengan cepat, karena jika ulkus terjadi dalam waktu yang cukup lama maka dapat mengurangi kenyamanan penderita dalam beraktivitas. Rasa sakit dan nyeri terjadi jika ulkus disentuh saat makan, berbicara maupun menelan. Proses penyembuhan melibatkan peran penting dari sel-sel inflamasi untuk memfasilitasi pembentukan sel baru. Proses inflamasi menyebabkan aktivasi makrofag jaringan serta infiltrasi monosit darah. Stimulasi makrofag kemudian akan mengeluarkan sitokin proinflamasi diantaranya adalah produksi *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) (Ningrum dkk. 2021).

Di Indonesia prevalensi ulkus traumatikus mencapai angka 93,3 %. Ulkus traumatikus dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti trauma kimia, yang terjadi karena adanya pengaruh faktor iatrogenic, seperti bahan-bahan kedokteran gigi termasuk hipoklorit dan etsa. Penggunaan obat sariawan yang memiliki kandungan poliresulen dengan dosis yang salah dapat menyebabkan terbentuknya ulkus pada rongga mulut karena memiliki sifat homeostatis yang dapat mengkoagulasi protein dalam darah sehingga terjadinya penyempitan pembuluh darah kapiler yang menyebabkan terjadinya nekrosis. Trauma mekanis merupakan trauma yang terjadi karena adanya gesekan atau tekanan oleh benda asing seperti trauma saat menggosok gigi, tergigit saat mengunyah atau berbicara. Trauma termis merupakan trauma yang diakibatkan oleh karena suhu yang terlalu tinggi, pada umumnya terjadi pada area langit-langit dan lidah. Trauma ini biasanya terjadi saat mengkonsumsi makanan atau minuman yang panas sehingga area tersebut melepuh dan akhirnya terbentuk

ulkus. Perawatan yang dapat dilakukan pada ulkus traumatikus dapat berupa pemberian *Dental Health Education* (DHE) dan secara topikal dengan *triamcinolone acetonide* sebagai terapi selama lima hari yang berfungsi untuk mengurangi efek inflamasi. *Triamcinolone acetonide* dapat berupa salep atau gel yang dioleskan pada ulkus yang sebelumnya telah dibersihkan dan dikeringkan, serta dilakukan *selective grinding* atau penghilangan tonjolan gigi yang menjadi penyebab terjadinya trauma (Dermawan dkk. 2025).

Terapi ulkus traumatikus memiliki tujuan untuk menghilangkan rasa nyeri, mengurangi durasi ulkus dan mencegah terjadinya rekurensi. Tata laksana ulkus traumatikus dapat berupa koreksi faktor-faktor predisposisi. Pengobatan gejala lokal merupakan perawatan standar pada kasus sederhana ulkus traumatikus. Contohnya, penggunaan asam hialuronat topikal dapat diaplikasikan untuk mengurangi rasa nyeri, obat kumur *povidone iodine* untuk mengurangi durasi ulkus, dan pemberian vitamin B12 untuk mempercepat penyembuhan (Wijayanthi 2022).

1.2 Mekanisme penyembuhan luka

Penyembuhan luka adalah suatu respon tubuh cedera dan usaha tubuh untuk mempertahankan struktur dan fungsi normal. Waktu yang dibutuhkan luka untuk sembuh berkisar 7-21 hari pada kondisi luka akut, sedangkan untuk luka kronis atau luka yang disebabkan penyakit tertentu membutuhkan waktu yang lebih lama (Mandasari dkk. 2025). Berdasarkan Ricardo (2024), fase penyembuhan luka terdiri atas 4 fase yang terjadi secara berurutan, yaitu ;

1. Fase homeostasis

Fase hemostasis merupakan fase pertama yang berlangsung beberapa jam setelah terjadinya luka, bertujuan untuk mengurangi kehilangan darah yang dapat mengakibatkan hipoksia, peningkatan glikolisis dan perubahan pH. Bekuan darah yang terbentuk akan mengisi dasar luka dan berfungsi sebagai matriks sementara yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk migrasi sel. Pembuluh darah akan mengalami vasodilatasi dalam 5-10 menit pasca konstriksi, sehingga trombosit dan leukosit akan bermigrasi ke matriks sementara. Selanjutnya, trombosit mengalami degranulasi dan kaskade komplemen akan diaktifkan sehingga merangsang sel-sel inflamasi dan membunuh bakteri. Dalam fase ini, berbagai sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan dilepaskan pada luka untuk memediasi mulainya fase inflamasi.

2. Fase inflamasi

Tahap kedua adalah inflamasi yang berlangsung pada hari pertama hingga ketiga pasca luka, fase ini bertujuan untuk menghilangkan debris dari area luka dan mencegah infeksi. Pada fase ini, sistem imun bawaan, neutrofil dan monosit bermigrasi ke area luka. *Damage-associated molecular pattern* (DAMP) dan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) pada dasar luka menjadi pemicu *toll-like receptor* (TLR), RAGE, dan *inflammasome signaling* mengarah ke kaskade sitokin dan kemokin yang dilepaskan oleh sel-sel residen yang menjadi pertanda dimulainya fase inflamasi. Kemokin akan menginduksi ekspresi molekul adhesi, seperti *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1), *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) dan *e-selectin* (SELE), pada sel endotel sehingga neutrofil dapat melekat dan bermigrasi menuju luka. Sel neutrofil melakukan fagositosis dan menghasilkan sitokin seperti $\text{TNF-}\alpha$,

interleukin-1 β , dan IL-6. Setelah 3 hari pasca luka, monosit akan direkrut ke area kerja dan akan berdiferensiasi menjadi makrofag yang mendukung penyembuhan luka. Makrofag memiliki peran penting dalam memfasilitasi transisi fase inflamasi-proliferasi selama penyembuhan luka.

3. Fase proliferasi

Fase proliferasi terjadi selama 4 hingga 21 hari pasca luka. Pada fase ini, sel endotel fibroblast dan epitel bermigrasi ke dasar luka. Fase ini bertujuan untuk menutup luka dengan repitalisasi, perbaikan jaringan pembuluh darah dan pembentukan jaringan granulasi. Selama beberapa jam pasca luka, sel keratinosit akan bermigrasi ke area tepi luka dan sel induk epitel yang berasal dari folikel rambut atau kelenjar keringat mulai berproliferasi sekitar 2-3 hari pasca luka. Pada fase proliferasi, matriks sementara yang dibentuk selama fase hemostasis digantikan dengan jaringan granulasi, yaitu jaringan baru yang terdiri dari fibroblas, granulosit, makrofag, pembuluh darah baru, dan kolagen yang membangun kembali struktur dan fungsi kulit yang rusak. Fibroblas bermigrasi dari dermis terdekat ke area luka sebagai respon terhadap sitokin dan faktor pertumbuhan seperti PDGF, TGF- β , dan bFGF yang disintesis oleh trombosit dan makrofag. Setelah mencapai area luka, fibroblas berproliferasi dan menghasilkan enzim proteinase seperti *matriks metalloproteinase* (MMPs) yang berfungsi menguraikan matriks sementara.

4. Fase remodeling

Fase remodeling berlangsung selama 21 hari hingga 1 tahun pasca luka. Setelah luka ditutupi oleh jaringan epitelium yang baru dan keseimbangan mikroba tercapai maka inflamasi akan dipadamkan oleh sitokin anti-inflamasi.

Makrofag fenotip M1 proinflamasi akan beralih menjadi fenotip M2 proresolusi dan mensekresi faktor pertumbuhan, matriks MMPs dan penghambat jaringan metalloproteinases (TIMPs) untuk menstimulasi remodeling ECM yang dimediasi oleh fibroblast. Fase remodeling dimulai pada akhir perkembangan jaringan granulasi. Kolagen III yang dihasilkan di ECM digantikan oleh kolagen I, yang memiliki kekuatan Tarik lebih tinggi tetapi membutuhkan waktu lebih lama untuk disimpan. Pada fase ini, jumlah pembuluh darah baru berkurang dan aliran darah menurun hingga tercipta jaringan yang avaskular dan aseksular yang matang. Proses remodeling ini bisa berlangsung berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Jaringan parut akan hilang secara bertahap meskipun kekuatan tarik maksimum jaringan yang sembuh biasanya hanya mencapai sekitar 80% dari kulit asli.

1.3 Sitokin proinflamasi

Sitokin proinflamasi adalah molekul protein yang berperan dalam memicu dan memperkuat respons peradangan dalam tubuh. Sitokin ini diproduksi oleh berbagai sel imun untuk mengaktifkan dan mengarahkan respon imun terhadap infeksi atau kerusakan jaringan. *Interleukin-1* (IL-1) dan *Tumor necrosis factor* (TNF) merupakan dua sitokin yang mengatur respon inflamasi dan memulai rangkaian mediator yang secara langsung bertanggung jawab atas berbagai kejadian yang berhubungan dengan inflamasi, seperti peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Terdapat sitokin lain seperti IL-3 dan faktor perangsang koloni *granulosit-makrofag* (GM-CSF) memperkuat pelepasan IL-1 dan TNF, sehingga mendukung proses inflamasi. Hal ini juga terjadi pada

gamma-interferon (IFN- γ) yang produksinya diinduksi oleh IL-12 dan IL-18. Sitokin-sitokin tersebut termasuk dalam sitokin proinflamasi, sedangkan IL-4, IL-10, IL-13, *interferon-alpha* (IFN- α) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) sebagai sitokin anti-inflamasi karena kemampuannya dalam menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi, menginduksi produksi reseptor IL-1 (IL-1ra) dan pelepasan reseptor TNF terlarut (sTNFR) dan membatasi beberapa pro-aktivitas inflamasi IL-1 dan TNF (Pasaribu 2024).

TNF- α adalah mediator proinflamasi yang membantu mengaktivasi sel-sel inflamasi, fibroblas, serta sel epitel. Peningkatan kadar TNF- α yang tinggi pada ulkus menunjukkan bahwa proses inflamasi sedang berlangsung. Sebaliknya, penurunan kadar TNF- α menandakan perbaikan luka, sehingga fase inflamasi dapat segera terlewati (Ningrum dkk. 2021). TNF- α memiliki berbagai fungsi dalam proses inflamasi, seperti meningkatkan trombogenesis, menstimulasi adhesi sel darah putih untuk menginduksi sel endotel, serta mengatur aktivitas makrofag dan respon imun jaringan dengan menstimulasi faktor pertumbuhan dan sitokin lain. Selain itu, TNF- α juga bertindak sebagai pengatur hematopoiesis dan komitogen bagi aktivitas sel T, sel B, sel neutrofil, serta makrofag. Fungsi lain dari TNF- α berperan dalam respon ketahanan terhadap invasi bakteri, virus, jamur, maupun parasit (Narto & Restami 2024)

TNF- α adalah salah satu sitokin proinflamasi yang berfungsi dalam jalur sinyal selama proses inflamasi. Sitokin ini dihasilkan oleh makrofag dan diaktifkan oleh sel T limfosit, antigen, sel Natural Killer (NK), serta sel Mast pada tahap akut inflamasi (Utariani dkk. 2021). Berbagai studi menunjukkan bahwa TNF- α memiliki kemampuan untuk merangsang pertumbuhan epitel dan

pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi). Selain itu, TNF- α dapat mengatasi dampak negatif akibat penurunan jumlah makrofag, sehingga berperan langsung dalam proses penyembuhan luka (Wibowo dkk. 2020).

TNF- α bekerja pada sel darah putih (leukosit) dan sel lapisan pembuluh darah (endotel), memicu peradangan akut pada kadar rendah karena TNF- α adalah zat yang dapat menyebabkan demam (pirogen) yang kuat. Saat terjadi peradangan akut, produksi TNF- α meningkat berlebihan, yang menyebabkan peradangan, kematian sel epitel, dan pertumbuhan jaringan epitel endotel di mulut. Jika kondisi ini terus berlangsung, sel-sel normal akan rusak dan diganti oleh jaringan ikat, yang akhirnya menyebabkan luka atau ulkus.

Proses penyembuhan luka terdiri dari beberapa tahap : hemostasis (penghentian perdarahan), inflamasi (peradangan), proliferasi (pertumbuhan jaringan baru), dan remodeling (perbaikan dan penguatan jaringan). Inflamasi adalah respon tubuh untuk melindungi dengan menghilangkan penyebab luka dan membersihkan sel serta jaringan yang mati. Makrofag, sel yang berperan penting dalam penyembuhan luka, melakukan fagositosis (memakan) bakteri yang mati dan mengeluarkan zat seperti TNF- α yang memicu peradangan. Makrofag mulai muncul sekitar 48-96 jam setelah luka terjadi dan membantu mempercepat peralihan dari fase inflamasi ke fase proliferasi (Ali 2024).

1.4 Tanaman Pepaya (*Carica papaya*)

a. Deskripsi dan sistematika Tanaman Pepaya

Indonesia memiliki banyak tumbuhan tradisional yang dapat digunakan untuk mempengaruhi kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α (tabel 2.1), salah

satunya adalah tanaman pepaya. Pepaya (*Carica papaya L*) merupakan tanaman buah, berupa herba dari famili carcaceae yang berasal dari Amerika Tengah dan Hindia barat, bahkan kawasan sekitar Meksiko dan Costa Rica. Tanaman pepaya banyak ditanam baik di daerah tropis maupun subtropis, di daerah basah dan kering atau di daerah dataran rendah dan pegunungan (Hartanti dkk. 2022).

Tanaman pepaya memiliki banyak varietas seperti, pepaya cibionang, pepaya bangkok, pepaya hawaii, pepaya red lady dan pepaya california atau pepaya calina. Pepaya california merupakan hasil pemuliaan tanaman dari Pusat Kajian Buah-buahan Tropika Institut Pertanian Bogor (PKBT-IPB). Pepaya ini memiliki ukuran yang kecil, berbentuk lebih lonjong dengan bobot rata-rata 1,3 kg per buah. Tanaman ini dapat tumbuh subur sepanjang tahun tanpa mengenal musim di Indonesia. Pepaya califronia termasuk jenis unggul, memiliki batang yang lebih pendek dibanding pepaya jenis lain, memiliki tinggi sekitar 2 meter (Muktiani 2019).

Sistematika tanaman pepaya menurut Saporinto dan Susiana (2024), adalah sebagai berikut ;

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliosida
Subkelas	: Dilleniidae
Ordo	: Violales
Famili	: Caricaceae
Genus	: Carica

Spesies : *Carica papaya L.*

b. Morfologi Tanaman Pepaya

Pepaya californica mempunyai kulit cukup halus dan mulus. Bagian kulitnya hampir tidak memiliki guratan sama sekali. Warna kulit buah yang belum matang akan berwarna hijau, ketika sudah mulai matang makan kulitnya akan berwarna kuning oranye. Bagian daging buahnya akan berwarna oranye terang dengan biji yang berwarna hitam. Selain itu, buah pepaya californica juga memiliki aroma yang sangat khas (Latif 2022).

Tanaman ini termasuk tumbuhan dengan perakaran kuat dan tidak memiliki percabangan. Bentuk dan susunan fisik pepaya californica tergolong kaku. Batang tidak berkayu, memiliki sifat basah, lurus dan berbuku-buku. Memiliki akar berwarna putih kehijauan. Akar pepaya menyebar 60-150 senti dari pusat batang. Terdapat tiga jenis bunga pada tumbuhan pepaya californica, yaitu bunga jantan, betina dan bunga sempurna. Bunga pepaya berwarna kekuningan dan memiliki tangkai runcing, bagian atas runcing serta memiliki bagian tengah berkelopak (Tim Damar Media 2019).

Daun pepaya berbentuk daun tunggal yang memiliki tangkai berukuran panjang dan berongga (gambar 2.2). Tangkai pada daun memiliki warna hijau lebih muda dibandingkan warna daunnya. Tulang daun tersusun menjalar (*palmineus*) dengan permukaan daun yang bersifat kasar. Daun tumbuh pada ruas-ruas batang yang tersusun secara berselang melingkar pada ruas-ruas berikutnya atau tersusun pada bidang yang bersilang. Daun pepaya memiliki pertumbuhan yang tegak dan membentuk sudut 45^0 (Riswanda 2023).



Gambar 2. 2. Daun Pepaya (*Carica Papaya* L), (Dokumentasi Pribadi)

Daun pepaya california bertulang menjari seperti telapak tangan manusia. Termasuk dalam kelompok daun tunggal dengan ujung meruncing, tepi bergerigi, dan dengan diameter daun berukuran 25 sampai 75 cm. Panjang tangkai daunnya mulai dari 25 hingga 100 cm. Warna pada permukaan daun yaitu hijau tua, sedangkan bagian bawah daun berwarna hijau muda. Ketika di lipat dua, daun pepaya akan tampak simetris pada bagian tengah daun. Pertumbuhan tangkai daun memiliki pola spiral dan menutup hingga ujung pohon (Harsono 2021).

c. Kandungan Daun Pepaya

Daun pepaya adalah salah satu bagian tanaman yang sering digunakan dalam pengobatan tradisional seperti obat untuk mengatasi luka. Daun pepaya memiliki sifat antioksidan dan antiseptic. Pada daun pepaya terdapat metabolit sekunder seperti papain, alkaloid, tanin, flavonoid dan saponin (Azizah dkk. 2024). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa daun pepaya memiliki kandungan senyawa bioaktif seperti senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antimikroba termasuk antibakteri (Zahrani dkk. 2025). Daun pepaya memiliki kandungan

senyawa metabolit seperti alkaloid, antraquinon, flavonoid, saponin, steroid dan triterpenoid. Daun pepaya juga mengandung vitamin C, E, betakaroten serta enzim papain, dimana vitamin C, E dan betakarotin berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas (Sari dkk. 2023).

1. Flavonoid

Flavonoid adalah suatu senyawa metabolit sekunder dari polifenol yang memiliki sifat polar, mempunyai 15 atom karbon dalam konfigurasi $C_6-C_3-C_6$. Flavonoid berasal dari famili Basellaceae yang berperan sebagai anti-inflamasi dengan menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotel, sehingga ketersediaan substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipoksigenase berkurang, lalu menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, dan tromboksan. Reaksi radang akan menjadi singkat, penyembuhan, dan kolagenisasi akan dipercepat (Akhmadi dkk. 2022).

2. Fenolik

Fenolik adalah senyawa fitokimia yang memiliki sifat polar, mempunyai cincin aromatic dengan satu atau lebih gugus hidroksil pada strukturnya. Beberapa senyawa yang termasuk dalam golongan fenolik yaitu flavonoid, fenol dan tanin (Akhmadi dkk. 2022). Fenolik merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menghambat peroksidasi lipid, sehingga mencegah dan memperlambat nekrosis seluler, serta meningkatkan vaskularisasi di lokasi luka. Antioksidan sangat diperlukan bagi penyembuhan dan pengobatan penyakit degeneratif seperti diabetes, kerusakan hati, peradangan, kanker, kardiovaskular, gangguan syaraf dan proses penuaan. Antioksidan yang diproduksi secara alami memiliki kelebihan jarang memiliki

efek toksik dibandingkan antioksidan sintetis (Ayuchecaria dkk. 2020).

3. Tanin

Tanin adalah golongan senyawa polifenol yang terdiri dari cincin benzena yang berikatan dengan gugus hidroksil. Tanin berasal dari famili Basellaceae yang berperan sebagai astringent yang menyebabkan pori-pori kulit mengecil, pendarahan ringan berhenti, kontraksi luka meningkat, dan luka menutup. Tanin juga berperan sebagai antimikroba dan antioksidan untuk menjaga dan mencegah area luka agar tidak rusak akibat radikal bebas serta menghambat pertumbuhan bakteri patogen di daerah sekitar luka (Akhmadi dkk. 2022). Tanin memiliki aktivitas penyembuhan luka dengan cara meningkatkan kontraksi luka dan pembentukan sikatriks. Imbidin berfungsi sebagai antiinflamasi dapat menghambat respon neutrofil dan makrofag serta menghambat pembentukan fagositosis dalam tubuh. Antimikroba dapat meningkatkan epitelisasi. Tanin berperan penting dalam proses transkripsi dan translasi pada vascular endothelial growth factor (VEGF) (Fajarningrum 2022).

4. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa yang memiliki kandungan paling sedikitnya 1 atom nitrogen dalam struktur cincin heterosiklik. Alkaloid mempunyai peran sebagai antimikroba dan antioksidan (Akhmadi dkk. 2022). Alkaloid adalah salah satu metabolit sekunder yang banyak ditemukan di alam dan mempunyai aktivitas fisiologis. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri dengan mekanisme mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Tjandra & Datu 2020).

5. Terpenoid

Terpenoid atau isoprenoid adalah suatu senyawa alami yang terdiri dari lima unit karbon isoprene alam. Beberapa senyawa terpenoid yang terkandung pada famili Basellaceae, yaitu triterpenoid, asam oleanolat dan steroid. Triterpenoid dan steroid mempunyai kemampuan untuk mempromosikan fibroblast yang akan mensintesis kolagen dan mendukung struktur daerah yang mengalami penyembuhan luka, sedangkan asam oleanolat memiliki peran sebagai anti-inflamasi dengan cara menghambat COX-2. Sehingga prostaglandin tidak terbentuk. Senyawa ini juga dapat menghambat 5-lipoksigenase, sehingga dapat menghambat pembentukan leukotriene dari asam arakidonat. Reaksi inflamasi akan menjadi pendek, pembentukan kolagen meningkat dan penyembuhan luka dapat dipercepat (Akhmadi dkk. 2022). Dalam peningkatan proses penyembuhan luka senyawa terpenoid merupakan salah satu senyawa yang cukup penting karena diketahui senyawa ini memiliki efek sebagai antimikroba dan antioksidan yang bertanggungjawab dalam kontraksi luka dan kecepatan epitelisasi yang mengalami peningkatan (Abdulkadir dkk. 2023).

6. Saponin

Saponin merupakan jenis glikosida yang memiliki kandungan bagian karbohidrat (mono- atau oligosakarida) yang berikatan dengan aglikon. Saponin memiliki peran sebagai antiseptik, merangsang proliferasi sel epidermis dan mempengaruhi kecepatan migrasi keratinosit ke daerah luka, sehingga meningkatkan epitelisasi luka. Saponin juga dapat merangsang produksi kolagen tipe I yang akan berperan untuk meningkatkan epitelisasi dari jaringan dan penutupan luka dengan menghambat produksi jaringan yang berlebihan

(Akhmadi dkk. 2022). Saponin sangat polar sehingga sulit untuk diisolasi, tetapi menariknya senyawa ini memiliki bioaktivitas tinggi. Saponin juga memiliki aktivitas antibiotik yang membantu dalam proses penyembuhan luka, dimana tegangan permukaan sel dari bakteri menurun yang akan meningkatkan permeabilitas sehingga komponen intraseluler keluar karena kebocoran sel (Ananta 2020).

7. Enzim papain

Enzim papain yang terkandung dalam daun pepaya memiliki kemampuan proteolitik dan antiinflamasi, sehingga membantu mempercepat pemulihan cedera dan luka. Enzim ini berperan dalam menghancurkan jaringan mati, sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih cepat. Selain itu, sifat antiinflamasi daun pepaya juga membantu mengurangi pembengkakan dan rasa sakit akibat cedera atau luka (Saras 2023).

8. Vitamin C

Vitamin C dalam daun pepaya dapat berubah menjadi asam L-dehidroaskorbat, keduanya merupakan bentuk aktif vitamin C yang larut dalam air dan berperan penting dalam pembentukan kolagen, komponen utama jaringan ikat tubuh. Kolagen yang cukup diperlukan untuk memperkuat ligamen, tendon, dentin, kulit, pembuluh darah, tulang, serta membantu proses penyembuhan luka. Selain itu, vitamin C juga melindungi aktivitas fagosit dari kerusakan akibat auto-oksidasi, meningkatkan produksi interleukin-1 dan TNF- α , serta memperkuat kemampuan fagositosis oleh sel NK dan makrofag (Femilian dkk. 2019).

Tabel 2. 1. Penelitian tumbuhan herbal terhadap ekspresi TNF- α

No	Nama Jurnal	Judul Jurnal	Pembahasan
1.	Azizah, R.N., Kamri, A.M., Asmaliani, I. and Karisa, A., 2024. <i>Jurnal Mandala Pharmacoin Indonesia</i> , 10(1), pp.250-258.	Pengaruh Suplementasi Teh Krokot (<i>Portulaca oleraceae</i> L.) Terhadap Penurunan Kadar Sitokin Tikus Rheumatoid Arthritis.	Teh Krokot mengurangi kadar TNF- α dan Interleukin-1 (IL-1) pada tikus Rheumatoid arthritis. Teh krokot mengandung flavanoid yang diketahui memiliki efek anti inflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga menghambat pembentukan prostaglandin
2.	Fitriyah, N.Y.A., Tangka, J., Amalia, Y. and Purnomo, Y., 2020. <i>Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)</i> , 8(2).	Efek ekstrak etanol daun gedi merah (<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) Medik) terhadap kadar TNF- α jaringan dan diameter lumen aorta tikus model diabetes melitus.	Pemberian ekstrak etanol daun gedi merah menurunkan kadar TNF- α pada jaringan aorta. Hal ini karena kandungan senyawa aktif flavonoid pada daun gedi merah memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi yang memiliki efek langsung pada penghambatan peningkatan TNF- α jaringan aorta.
3.	Cahyani, E., 2022. Master's thesis, Universitas Islam Sultan Agung (Indonesia).	Pengaruh pemberian gel ekstrak bunga telang terhadap ekspresi TNF- α dan ekspresi caspase-3 (studi in vivo pada tikus galur Wistar yang dipapar UVB)	Gel ekstrak bunga telang dengan dosis 10 % mampu menurunkan kadar TNF- α secara signifikan. Hal ini disebabkan oleh kandungan bunga telang berupa flavonoid seperti antosionin, quercetin dan kaempferol yang memiliki kemampuan antioksidan yang tinggi.

4.	Kaniawati, M., Yani, M. and Erna, K., 2024. In <i>Bakti Tunas Husada Conference Series</i> (Vol. 4, pp. 1-6).	Aktivitas Antiinflamasi Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (Curcuma domestica Val.) dan Daun Pegagan (Centella asiatica (L) Urb.)	Kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan daun pegagan dalam dosis 200 : 100 mg/kg BB dapat menurunkan kadar TNF- α dengan baik. Karena kedua ekstrak ini memiliki kemampuan dalam mengontrol kenaikan bobot badan, yang berpengaruh dalam kenaikan kadar TNF- α jika terjadinya obesitas.
5.	Pauzan, P., 2025. <i>Jurnal Biologi Tropis</i> , 25(2), pp.2330-2336.	Inflammatory Response of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) in Incised Wounds of White Rats (Rattus norvegicus) Induced by Aloe vera Extract	Pemberian ekstrak aloe vera secara signifikan mempengaruhi penurunan ekspresi TNF- α pada luka sayat, yang menunjukkan bahwa ekstrak aloe vera memiliki dampak antiinflamasi yang kuat. Beberapa kandungan aloe vera yang berkontribusi terhadap efek ini adalah polisakarida (seperti acemannan), antrakuinon (seperti aloin dan emodin) dan flavonoid (seperti quercetin dan kaempferol).

1.5 Patch Mukoadhesif

a. Definisi Patch Mukoadhesif

Patch adalah bentuk sediaan obat yang mengantarkan obat melalui transmukosa. Keunggulannya dibandingkan bentuk obat lain yaitu, tidak melewati metabolisme first pass, pengoptimalan efektivitas obat, meminimalisir efek samping, serta perlindungan obat dari degradasi di lambung. Penggunaannya juga praktis dan dapat segera dihentikan dengan melepas *patch*

jika terjadi efek toksik. *Patch* terdiri dari beberapa komponen seperti polimer, plasticizer, permeation enhancer, pelarut, dan zat aktif. Secara struktur, *patch* memiliki dua lapisan: lapisan belakang (*backing layer*) dan lapisan yang menempel pada mukosa (Kusuma & Suparno 2021). Polimer dapat diibaratkan sebagai jantung dan tulang punggung dari sediaan *patch*, dimana polimer berperan penting dalam mengendalikan pelepasan obat dari *patch*. Dalam pembuatan sediaan *patch* digunakan kombinasi polimer seperti *Hidroksipropil metilselulosa* (HPMC), *Natrium karboksimetil selulosa* (NaCMC), dan kitosan. *Patch* merupakan suatu sistem penghantar yang terdiri dari lapisan perekat dan berfungsi mengantarkan obat ke permukaan mukosa secara terkontrol. Selain itu, *patch* juga dapat memperpanjang waktu retensi senyawa obat di kulit. Hal ini terjadi karena adanya lapisan adhesif yang mampu membentuk ikatan kuat dengan jaringan mukosa. Dengan demikian, pengiriman obat menjadi lebih efektif dan efisien (Maddeppungeng dkk. 2023).

Patch mukoadhesif merupakan salah satu bentuk sediaan yang digunakan sebagai media pengantar obat (tabel 2.2). *Patch* mukoadhesif sering dipilih dalam penanganan luka pada mukosa mulut karena sifatnya yang fleksibel, nyaman digunakan, mampu menempel dalam waktu yang lama, serta dapat menutupi dan melindungi luka mukosa. Hal ini membantu mengurangi rasa nyeri dan membuat pengobatan menjadi lebih efektif. Selain itu, penggunaannya yang mudah serta dapat dilepas dengan praktis memungkinkan pasien melakukan perawatan secara mandiri. Beberapa cara yang digunakan untuk membuat *patch* mukoadhesif antara lain adalah metode *solvent casting*, *hot melt extrusion*, dan *direct milling* (Vianitta 2020).

Penggunaan *patch* mukoadhesif dilakukan dengan cara diletakkan pada

dinding mukosa mulut (Yuliyani dkk. 2024). Daerah bukal merupakan rute terbaik dalam pemberian obat melalui mukosa yang melapisi pipi. Hal ini karena mukosa bukal memiliki otot polos yang luas dan mukosa yang relatif tidak bergerak, sehingga menjadikannya area yang lebih diinginkan untuk sistem retentif (Venkatalakshmi dkk. 2012).

b. Uji Fisik *Patch* Mukoadhesif

Patch diuji sifat fisiknya melalui beberapa tes, yaitu uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji pH, uji swelling index, uji ketahanan lipat, susut pengeringan dan uji daya serap kelembapan. Setiap pengujian ini berperan penting dalam mempengaruhi proses pelepasan obat serta efektivitasnya pada lokasi aksi.

1. Uji Keseragaman Bobot

Pengujian keseragaman bobot memiliki tujuan untuk mengetahui *patch* yang dihasilkan memiliki bobot yang seragam dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam komponen terhadap pengaruh variasi konsentrasi. Formula bobot yang seragam menunjukkan bahwa formulasi *patch* memiliki kandungan komponen yang sama dan menunjukkan keseragaman kandungan senyawa pada formula (Hikma dkk. 2024).

2. Uji Keseragaman Ukuran

Uji ketebalan *patch* berkaitan erat dengan keseragaman bobot karena ketebalan yang seragam mencerminkan distribusi zat aktif yang merata dalam sediaan. *Patch* yang memiliki ketebalan kurang dari 1 mm dianggap memiliki mutu yang baik. Selain itu, ketebalan juga memengaruhi laju pelepasan zat aktif, di mana semakin tebal lapisan polimer dengan demikian, disolusi senyawa aktif akan berlangsung lebih gradual, maka berdampak pada dampak terapeutik

dihasilkan (Makanoneng dkk. 2025).

3. Uji pH

Uji pH memiliki tujuan untuk mengetahui keamanan sediaan *patch* agar sesuai dengan pH kulit, yaitu kisaran 4,5 sampai 6,5. karena apabila pH *patch* terlalu asam atau terlalu basa dapat menimbulkan iritasi kulit (Meilina dkk. 2025).

4. Swelling Index

Kemampuan *patch* untuk mengembang merupakan salah satu syarat dari sediaan *patch*. Mengembangnya *patch* berhubungan dengan kemampuan sediaan dalam melepaskan obat dan keefektifannya untuk melekat pada mukosa. Dalam mengukur kemampuan *patch* untuk mengembang digunakan parameter yang disebut swelling index, yaitu persentase antara berat *patch* sebelum dan sesudah perlakuan (Inayah dkk. 2018).

5. Uji Ketahanan Lipat

Uji ketahanan lipat merupakan evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui mengetahui fleksibilitas dan elastisitas dari *patch* setelah dilipat dari sudut yang sama, dilakukan dengan cara melipat *patch* pada posisi yang sama sampai lebih dari 300 lipatan. *Patch* yang memiliki ketahanan lipat yang bagus dapat diindikasikan sebagai sediaan dengan konsistensi polimer yang baik sehingga tidak mudah patah dan sobek selama penyimpanan (Maddeppungeng dkk. 2023).

6. Susut Pengeringan

Uji susut pengeringan yaitu untuk mengetahui kandungan lembab dalam *patch*, semakin rendah nilai kandungan lembab *patch* dapat diindikasikan bahwa *patch* yang dihasilkan memenuhi karakteristik fisik *patch* yang baik

yaitu tidak mudah patah. Pada uji susut pengeringan dilakukan dengan cara *patch* ditimbang kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam yang mengandung silika. Setelah 24 jam *patch* ditimbang kembali dan ditentukan persentase susut pengeringannya (Fuziyanti 2022).

7. Uji Daya Serap Kelembapan

Uji kelembapan *patch* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* dan kemampuan sediaan *patch* dalam menyerap lembab. Semakin rendah nilai persen kelembapan maka *patch* yang dihasilkan juga lebih stabil karena kandungan air yang sedikit dan terlindung dari kontaminasi mikroba. Sebaliknya jika nilai persen kelembapan semakin besar maka akan mempengaruhi stabilitas sediaan dan rentan terhadap mikroba (Novia & Noval 2021).

Tabel 2. 2. *Patch* mukoadhesif sebagai media penghantar obat

No	Nama Jurnal	Judul Jurnal	Pembahasan
1.	Kusuma, M.P. dan Suparno, N.R., 2021. <i>JIKG (Jurnal Ilmu Kedokteran Gigi)</i> , 4(1), pp.29-34.	Potensi <i>Patch</i> Mukoadhesif Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Hijau (Piper Betle L.), Gambir (Uncaria Gambir), Dan Biji Pinang (Areca Catechu) Pada Penyakit Periodontal.	<i>Patch</i> mukoadhesif kombinasi ekstrak etanol daun sirih, gambir, dan biji pinang memiliki potensi dalam mengurangi kolonisasi bakteri penyebab penyakit periodontal Hal tersebut disebabkan karena adanya banyak senyawa zat aktif dari ketiga bahan alam yang bersifat bakteriostatik, sehingga jika ketiganya dibuat dalam bentuk <i>patch</i> , dimana <i>patch</i> memiliki banyak keunggulan dibandingkan sediaan obat lain, akan menghasilkan efek yang sinergis.

2.	Maddeppungeng, N.M., Tahir, K.A., Nurdin, N.C. and Wahyuni, S., 2023. <i>Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia</i>, 9(2), pp.621-631.	Formulasi dan evaluasi dermal <i>patch</i> ekstrak metanol rimpang lempuyang gajah (Zingibe zerumbet L.) sebagai antibakteri terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> secara in vitro dan in vivo.	Pengamatan terhadap aktivitas antibakteri <i>patch</i> terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> secara in vitro dengan variasi formula polimer HPMC, NaCMC, kitosan, dan karbopol menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> dengan adanya daerah zona hambat. Zona hambat yang terbentuk memiliki rata-rata sebesar HPMC 24,36 mm (daya hambat sangat kuat), NaCMC 16,80 mm (daya hambat kuat), Kitosan 14,61 mm (daya hambat kuat), Korbopol 22,20 (daya hambat sangat kuat). Sehingga dapat disimpulkan bahwa tiap formula <i>patch</i> memberikan perbedaan yang signifikan terhadap daya hambat bakteri
3.	Maheswari, G.P., Hernawati, S. dan Lestari, P. E., 2024. <i>Stomatog Natic-Jurnal Kedokteran Gigi</i>, 21 (1), 61-64	Pengaruh <i>Patch</i> Ekstrak Buah Delima Merah Terhadap Percepatan Penyembuhan Traumatik Ulser pada Tikus Wistar.	<i>Patch</i> ekstrak buah delima merah berpengaruh terhadap percepatan penyembuhan traumatik ulser. Hal tersebut disebabkan karena <i>patch</i> dapat berperan sebagai covering agent sehingga, dapat melindungi lesi memperpanjang waktu tinggal obat pada lapisan mukosa.

4.	Inayah, S., Febrina, L., Tobing, N.E.K.P. and Fadraersada, J., 2018,. In <i>Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences</i> (Vol. 8, pp. 177-183).	Formulasi dan Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Bukal Mukoadhesif Celecoxib	Kemampuan melepaskan obat berkaitan dengan kemampuan <i>patch</i> mengembang. Semakin besar angka swelling index yang dihasilkan, maka dimungkinkan nilai pelepasan obat akan menunjukkan nilai yang bagus. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa pelepasan obat paling baik didapatkan pada F1 yang menggunakan polimer HPMC sebesar 2%, dengan nilai swelling index nya mencapai 15,99 %. Sedangkan F2 polimer HPMC sebesar 3% hanya mencapai nilai 10,4% dan F3 polimer HPMC sebesar 4% mencapai nilai sebesar 8,7%.
5.	Yudhantara, S.M. and Febrianto, Y., 2019. <i>Jurnal Farmasi & Sains Indonesia</i> , 2(1), pp.32-39.	Formulasi <i>Patch</i> Buccal Mucoadhesive Nifedipin Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol® 940P Dan Hidroksi Propil Metil Selulos a (Hpmc) K15M.	Variasi konsentrasi Carbopol® 940P dan HPMC K15M memengaruhi sifat fisik <i>patch</i> mukoadhesif: swelling index meningkat seiring bertambahnya HPMC K15M, sedangkan durasi daya lekat bertambah dengan meningkatnya Carbopol® 940P. Namun, peningkatan HPMC K15M menurunkan jumlah obat yang dilepaskan. Kombinasi optimal adalah Carbopol® 940P 40 mg dengan HPMC K15M 30 mg, yang dapat menghasilkan durasi daya lekat terlama pada <i>patch</i> .