

Formulasi dan Uji Efek Sedatif Patch Transdermal Tipe Matriks Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) dan Ekstrak Daun Selada (*Lactuca sativa*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)

Annisa Kartika Sari^{1*}, Ziadatul Baroroh², Umrotus Solikah³, Bunaiya Latifah⁴, Siti Rohmatul Laila⁵, Nela Sharon⁶

^{1,2,3,4,5}Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surabaya, Surabaya-Jawa Timur, Indonesia

⁶Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, Palu-Sulawesi Tengah, Indonesia
annisakartika@um-surabaya.ac.id

ABSTRACT

Insomnia is a sleep disorder or non-restorative sleep condition. The herbal plants Nutmeg Seed (Myristica fragrans Houtt) and Lettuce Leaf (Lactuca sativa) are proven to have hypnotic-sedative effects. The combination of the two herbs is formulated into a transdermal patch to maximize therapeutic effectiveness and reduce side effects. The extraction process used 96% ethanol maceration method and phytochemical screening was performed on the extract to identify secondary metabolite compounds in it. Transdermal patches were formulated using matrix selection with HPMC: PVP concentration ratio of 5:7 (F1), 6:6 (F2), and 7:5 (F3). Patch evaluation included organoleptic observation, patch thickness, pH, and folding resistance. Sedative effect test was conducted by traction test on male mice (Mus musculus L.). The yield of lettuce leaf extract containing flavonoids, tannins, and saponins was 56.8%, while that of nutmeg seed extract was 28.03%. The formula with optimal characteristics is F2 which has a thickness of 0.19 mm, pH 4.8, and folding resistance of more than 200 times. The formulations with the best sedative response were F2 and F3. It can be concluded that F2 is claimed as the optimal formula of sedative effect for insomnia therapy.

Keywords: *Lettuce, Nutmeeg, Sedative, Traction test, Transdermal Patch*

ABSTRAK

Insomnia merupakan gangguan tidur atau kondisi tidur non-restoratif. Tanaman herbal Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) dan Daun Selada (*Lactuca sativa*) terbukti memiliki efek hipnotik-sedatif. Kombinasi kedua tanaman herbal tersebut diformulasikan menjadi patch transdermal untuk memaksimalkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping. Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi etanol 96% dan skrining fitokimia dilakukan pada ekstrak untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder didalamnya. Patch transdermal diformulasikan menggunakan pemilihan matriks dengan perbandingan konsentrasi HPMC:PVP 5:7 (F1), 6:6 (F2), and 7:5 (F3). Evaluasi patch yang dilakukan meliputi pengamatan organoleptik, ketebalan patch, pH, dan ketahanan lipat. Uji efek sedatif dilakukan dengan *traction test* terhadap mencit jantan (*Mus musculus* L.). Rendemen ekstrak daun selada yang mengandung flavonoid, tanin, dan saponin sebesar 56,8%, sedangkan pada ekstrak Biji Pala sebesar 28,03%. Formula dengan karakteristik optimal adalah F2 yang mempunyai ketebalan 0,19 mm, pH 4,8, dan daya tahan lipat lebih dari 200 kali. Formulasi dengan respon sedatif yang bekerja paling baik adalah F2 dan F3. Dapat disimpulkan bahwa F2 diklaim sebagai formula optimal dari efek sedatif untuk terapi insomnia.

Kata kunci: *Patch Transdermal, Biji Pala, Daun Selada, Sedatif, Traction test*

PENDAHULUAN

Insomnia merupakan gangguan kesulitan tidur atau sulit mempertahankan tidur yang ditandai dengan bangun lebih awal dari yang diharapkan serta kondisi tidur non-restoratif (Shamim *et al.*, 2019). Insomnia mengakibatkan dampak negatif yang berhubungan dengan fungsi emosional, sosial, kognitif, akademik, dan kualitas hidup yang buruk. Apabila kondisi ini berlanjut maka akan menyebabkan dampak yang buruk terhadap Kesehatan mental yang berujung dengan kondisi stres, cemas, depresi, penyakit jantung, kecelakaan, kurang konsentrasi, dan anemia (Sutardi, 2021).

Berdasarkan data statistik dari *National Sleep Foundation* pada tahun 2023 secara global sebanyak 39 sampai 70 juta orang di Amerika memiliki gangguan tidur dan diperkirakan sekitar 30% - 40% orang dewasa lah yang sering mengalami insomnia dan diperkirakan sebanyak 936 juta orang secara global mengalami insomnia. Sebuah studi baru menunjukkan 43,7% orang di Indonesia yang berusia lebih dari 19 tahun mengalami insomnia (Edison H, 2021). Golongan psikotropika merupakan golongan obat yang digunakan untuk mengatasi keluhan insomnia. Penggunaan tanpa pengawasan dokter (terutama spesialis kejiwaan) dapat mempengaruhi kualitas hidup dari pasien yang menyebabkan ketergantungan, intoksikasi akut karena overdosis, menurunkan kualitas tidur, menurunkan khasiat, toleran dan meningkatkan efek samping (Samlan *et al.*, 2022).

Solusi untuk mencegah efek ketergantungan dari obat sintetik tersebut yaitu dengan menggunakan pengobatan berbahan dasar herbal, dimana sudah banyak diteliti bahwa tanaman herbal memiliki kinerja baik terutama dalam meningkatkan kualitas tidur (Feizi *et al.*, 2019). Biji Pala (*Myristica fragrans Houtt*) merupakan salah satu tanaman obat yang dapat digunakan untuk meningkatkan kualitas tidur karena mengandung Senyawa aromatik *myristicin* dan *elimicin* yang dapat menghilangkan stres,

dapat merangsang tidur, dan menimbulkan rasa kantuk (Agaus dan Agaas, 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya konsentrasi ekstrak biji pala 500 mg/kg yang setara dengan penobarbital 40 mg dapat meningkatkan efek hipnotikum melalui rute oral (Sudradjat, 2017). Tanaman herbal lain yang juga memiliki khasiat untuk meningkatkan kualitas tidur adalah Daun Selada (*Lactuca sativa*) yang diketahui memiliki senyawa *Lactucin* dan *Lactucopirin* yang dapat memberikan aktivitas hipnotikum atau sedatif (Widyaningrum, 2018). Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Kyungae *et al* (2021) daun selada dalam konsentrasi tinggi (120 mg/kg) dapat memberikan efek peningkatan kualitas tidur sebanyak 68,8% (Jo *et al.*, 2021).

Strategi utama untuk meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif farmasi adalah inovasi dalam sistem penghantaran obat Salah satu topik penelitian yang banyak diminati adalah penghantaran obat melalui kulit (*transdermal*) (Al Hanbali *et al.*, 2019). Diantara jenis penghantaran transdermal, salah satunya adalah Patch Transdermal. Patch Transdermal adalah sediaan yang digunakan untuk menghantarkan bahan aktif ke dalam kulit dan diharapkan memiliki efek sistemik dengan kecepatan yang dapat dikontrol (Hashmat *et al.*, 2020). Kelebihan dari bentuk sediaan patch transdermal adalah kemudahan penggunaan, kenyamanan, dapat mengurangi jumlah obat yang digunakan, mempertahankan bioavailabilitas, mencegah senyawa aktif dimetabolisme dengan cepat, dan menghindari *first pass effect metabolism* (Wardani dan Saryanti, 2021).

Berdasarkan fakta dan permasalahan diatas maka dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengembangkan treatment alternatif insomnia dalam bentuk formula patch transdermal untuk meningkatkan penetrasi bahan aktif yaitu ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans Houtt*) dan Daun Selada (*Lactuca sativa*) yang memiliki efektivitas sedatif dan hipnotikum sehingga dapat meminimalisir penggunaan obat golongan psikotropika yang memiliki efek samping adiktif.

Formulasi dan Uji Efek Sedatif Patch Transdermal Tipe Matriks Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) dan Ekstrak Daun Selada (*Lactuca sativa*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus L.*)

METODOLOGI

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen murni sesungguhnya (*true experimental design*) serta rancangan yang digunakan adalah *post test only control class* yaitu dengan cara membandingkan hasil observasi pada kelompok kontrol dan perlakuan untuk mengetahui efektivitas Patch Transdermal dari Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* houtt) yang dikombinasikan dengan ekstrak Daun Selada (*Lactuca sativa*) pada Mencit Jantan (*Mus musculus L.*).

Alat

Cetakan Patch, Desikator (GL45MAX), Jangka sorong (XP tool), *Moisture balance* (Shimadzu), Oven (Nuve FN 055), pH meter (LAQUA HORIBA), Portable USB *Magnetic Strirrer* (Vortex Labs), *Rotary vacuum evaporator* (Heidolph), Satu set alat gelas (IWAKI), Timbangan analitik (Shimadzu), Vortex (Heidolph).

Bahan

Biji Pala (Kepulauan Halmahera, Maluku Utara), Daun Selada (Surabaya, Jawa Timur), Etanol 96%, HPMC (PT. Brataco), Metil Paraben (PT. Brataco), Pereaksi FeCl₃, Propilen Glikol (Dongying Hi-tech Chemical Industry Co.Ltd), Propil Paraben (Industrial Estate, Ankloshwar, Gujarat), PVP-K30 (PT. Brataco), Transcutol (Sigma-Aldrich), Serbuk Magnesium (Merck), Aquadest.

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian yang akan diujikan adalah mencit putih (*Mus musculus L.*) jantan dengan bobot 20-30 gram.

Uji Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman Biji Pala dan Daun Selada dilakukan di Unit Layanan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga Surabaya. Determinasi ini bertujuan untuk menghindari kesalahan bahan dan mencegah campuran bahan dengan tanaman lain, ciri morfologis tanaman yang diteliti dengan kunci determinasi digunakan

untuk menentukan kebenaran tanaman yang diambil.

Preparasi Simplisia Biji Pala

Sampel penelitian adalah Biji pala kering yang diperoleh dari Kepulauan Halmahera Utara Provinsi Maluku Utara. Biji pala kering sebanyak 1 kg dipisahkan dari cangkangnya, kemudian dirajang, dan terakhir dihaluskan sampai menghasilkan serbuk simplisia halus (Ahidin *et al*, 2022).

Preparasi Simplisia Daun Selada

Sampel penelitian adalah Daun selada keriting yang diperoleh dari Kebun Sayur Surabaya, Jawa Timur. Daun selada keriting disortasi dan dipisahkan dari kotoran lalu dikeringkan menggunakan oven. Setelah itu, dihaluskan sampai menghasilkan simplisia halus (Nastiti Utami dan Prashinta Nita Damayanti, 2022).

Ekstraksi Simplisia Biji Pala

Simplisia Biji Pala (*Myristica fragrans* houtt) sebanyak 100 gram diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan 75 bagian pelarut (etanol 96%) didalam bejana terlindung dari paparan sinar matahari selama lima hari. Kemudian disaring dan dibilas menggunakan 25 bagian pelarut (etanol 70%), kemudian ekstrak yang didapat dipekatkan menggunakan rotary evaporator (Ahidin dan Kartika Parwati, 2022).

Ekstraksi Simplisia Daun Selada

Timbang 100 gram Simplisia daun selada (*Lactuca sativa*) diekstraksikan cara maserasi dengan 500 mL etanol 70% selama 2 jam pada suhu 70°C diatas waterbath dan diulangi selama 3 kali, kemudian ekstrak yang telah didapat disaring dan dipekatkan menggunakan rotary evaporator (Nastiti Utami dan Prashinta Nita Damayanti, 2022).

Skrining Fitokimia Ekstrak

Pada penelitian ini, pengujian senyawa yang dilakukan yaitu uji flavonoid, saponin, dan tanin. Dimana senyawa metabolit sekunder tersebut dapat menimbulkan efek sedatif (Ahidin dan Kartika Parwati, 2022).

Identifikasi Flavonoid

Identifikasi dilakukan dengan pelarutan ekstrak dengan etanol. Kemudian dipindahkan ke tabung reaksi, ditambahkan pita Mg dan larutan HCl pekat 1 mL. Hasil positif ditunjukkan dengan perubahan warna menjadi kuning, jingga, dan hijau (Solikah, 2024).

Identifikasi Saponin

Identifikasi dilakukan dengan menggunakan 2 mL ekstrak yang dimasukkan kedalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan aquadest panas, kocok selama 1 menit hingga terbentuk busa, diamkan selama 5 menit dan tambahkan 1 tetes HCl. Hasil positif ditunjukkan dengan pembentukan busa stabil (Solikah, 2024).

Identifikasi Tanin

Identifikasi dilakukan dengan melarutkan ekstrak 0,1 gram dan ditambah aquadest, kemudian kocok hingga homogen

lalu ditambahkan 5 tetes FeCl₃ 1% dan kocok. Hasil positif ditunjukkan dengan perubahan menjadi warna hijau kehitaman (Solikah, 2024).

Formulasi Patch Transdermal

Polimer HPMC dan PVP yang telah ditimbang dikembangkan dalam aquadest bebas CO₂ dicampur hingga homogen. Kemudian ditimbang masing-masing bahan yang dibutuhkan dalam formula. Ekstrak dilarutkan dalam etanol, kemudian larutkan metil dan propil paraben dengan propilen glikol, setelah larut campurkan seluruh bahan-bahan menggunakan *magnetic stirrer* sampai homogen. Campuran kemudian ditimbang dan dicetak diatas matrix patch sesuai ukuran (2x2 cm) dan dikeringkan didalam deksikator (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020). Konsentrasi formula patch transdermal ekstrak biji pala dan daun selada dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formula Patch Transdermal

Nama bahan	Fungsi	Kode Formulasi		
		F1	F2	F3
Ekstrak etanol biji pala	Bahan aktif	80 mg	80 mg	80 mg
Ekstrak etanol daun selada	Bahan aktif	10 mg	10 mg	10 mg
PVP-K30 (Polivinil Prolidon)	Polimer	5%	6%	7%
HPMC Propyl Cellulose (Hidroxy Methyl)	Polimer	7%	6%	5%
Propilen glikol	<i>Plastisizer</i>	10%	10%	10%
Transcutol	<i>Penetration enhancer</i>	5%	5%	5%
Propil paraben	Pengawet	0,02%	0,02%	0,02%
Metil paraben	Pengawet	0,18%	0,18%	0,18%
Aquades	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Evaluasi Fisik Sediaan Patch Transdermal Pengamatan Organoleptis

Evaluasi organoleptis patch yang dihasilkan dilakukan menggunakan panca indra mencakup pengamatan bentuk, warna, dan bau (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020).

Uji pH

Evaluasi pH patch menggunakan pH meter. Nilai yang diinginkan adalah pada rentang 4,5 - 6,5 karena merupakan pH yang

tidak mengiritasi kulit (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020).

Keseragaman Bobot

Evaluasi keseragaman bobot dilakukan dengan mengambil tiga patch secara acak pada tiap formula, kemudian ditimbang, dan dihitung berat patch rata-rata (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020).

Formulasi dan Uji Efek Sedatif Patch Transdermal Tipe Matriks Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) dan Ekstrak Daun Selada (*Lactuca sativa*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus L.*)

Uji Susut Pengeringan

Evaluasi uji susut pengeringan dilakukan dengan menyimpan patch yang telah ditimbang kedalam deksikator yang berisi silika gel kurang lebih 24 jam. Kemudian patch ditimbang lagi untuk mengetahui hasil susut pengeringan (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020).

Ketahanan Lipat

Evaluasi ketahanan lipat dilakukan dengan patch dilipat pada posisi yang sama untuk mengukur kerapuhan dan elastisitasnya. Tingkat lipatan patch digunakan sebagai ukuran ketahanan pelipatan (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020).

Ketebalan Patch Transdermal

Evaluasi ketebalan patch dilakukan dengan mengukur satu persatu patch pada tiga titik yang berbeda pada setiap formula menggunakan jangka sorong (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020).

Uji Efek Sedatif

Mencit yang akan dilakukan perlakuan dicukur terlebih dahulu menggunakan *depilatory cream* pada bagian punggung sebesar 2x2 cm. Metode uji hipnotik-sedatif yang digunakan adalah dengan melihat aktivitas motorik yang menurun pada hewan uji dengan metode *traction test* yakni lengan atau tungkai depan hewan uji diregangkan pada kawat horizontal. Hasil positif hewan uji dalam pengaruh efek sedatif ditunjukkan dengan waktu jatuh dari alat *traction test* yang cepat dan membutuhkan waktu lama untuk mengkondisikan tubuhnya kembali tetap seimbang (Makanaung, Rorong dan Suryanto, 2021).

Analisis Data

Metode analisis data yang digunakan untuk meneliti hasil karakteristik patch transdermal dan perlakuan hewan uji dilakukan menggunakan SPSS dengan uji One

Way ANOVA dan LSD (Ahidin dan Kartika Parwati, 2022).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi dan skrining fitokimia

Biji Pala (*Myristica fragrans houut*) yang dikombinasikan dengan ekstrak Daun Selada (*Lactuca sativa*) mengandung zat aktif flavonoid, tanin, dan saponin yang dapat menimbulkan efek sedatif (Makanaung, Rorong dan Suryanto, 2021). Senyawa yang menimbulkan efek hipnotik sedatif pada Biji Pala adalah *Myristicin* dan *Elymicin*, sedangkan pada Daun Selada memiliki senyawa *Lactucin* dan *Lactucopirin*. Pada penelitian sebelumnya menyatakan konsentrasi biji pala pada 500 mg/kg BB/hari setara dengan penobarbital 40 mg dapat meningkatkan efek hipnotik sedatif melalui rute oral (Sudradjat, 2017). Dan pada daun selada dalam konsentrasi tinggi (120 mg/kg BB/hari) dapat memberikan efek peningkatan kualitas tidur sebanyak 68,8% (Jo *et al.*, 2021).

Serbuk simplisia Biji Pala (*Myristica fragrans houut*) yang dikombinasikan dengan ekstrak Daun Selada (*Lactuca sativa*) yang diekstraksi menggunakan etanol masing-masing dengan konsentrasi 96% dan 70% sehingga diperoleh ekstrak etanol Biji Pala sebesar 28,03 gram dengan randemen 28,03% kemudian pada ekstrak etanol Daun Selada sebesar 56,8 gram dengan randemen sebesar 56,8%. Identifikasi senyawa metabolit sekunder yang memiliki efek sedatif adalah uji flavonoid, tanin, dan saponin dalam ekstrak biji pala dan daun selada (Ahidin dan Kartika Parwati, 2022). Pada tabel 2 menunjukkan bahwa ekstrak biji pala dan daun selada positif mengandung senyawa tanin, saponin, dan flavonoid. Dimana adanya senyawa metabolit sekunder tersebut dapat menunjukkan adanya senyawa aktif yang memiliki sifat hipnotik-sedatif *myristicin* pada biji pala dan *lactucin* pada daun selada.

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

Senyawa	Pereaksi	Hasil pengamatan		Syarat
		Biji pala	Daun Selada	
Flavonoid	0,1 Serbuk Mg + 1	+	+	Terbentuk warna

Tanin	mL HCl Pekat 5 tetes FeCl ₃	+	+	tingga hingga merah Terbentuk warna Hijau kehitaman.
Saponin	Aquadest + 1 tetes HCl Pekat	+	+	Terjadi pembentukan bisa yang stabil

Referensi : (Abdulkadir *et al.*, 2023)

Evaluasi fisik patch transdermal

Formulasi patch transdermal ekstrak etanol biji pala dan daun selada menggunakan polimer matriks berbahan HPMC dan PVP perbandingan F1 (HPMC 5% : PVP 7%); F2 (HPMC 6% : PVP 6%); dan F3 (HPMC 7%: PVP 5%). Pada formulasi patch transdermal pemilihan polimer yang memiliki kemampuan untuk membentuk film yang baik merupakan hal yang penting. Setelah penguapan, lapisan tipis polimer akan tetap ada pada permukaan datar. Dengan cara yang sama, ketika obat digabungkan dengan pelarut polimer, molekul senyawa aktif akan tersebar dalam matriks polimer dan membentuk matriks patch yang mengandung senyawa aktif. Akibatnya, penghantaran bahan aktif, sifat fisikokimia dalam patch transdermal sepenuhnya bergantung pada polimer dan sifatnya (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020).

Penggunaan HPMC dan PVP yang dikombinasikan dilaporkan dapat membentuk hasil patch lebih optimal (Yusuf, Mappiar dan Anneke, 2020). Dibandingkan dengan polimer lain, HPMC menghasilkan kualitas pengembangan matriks yang lebih baik. Selain itu, kombinasi dengan PVP akan meningkatkan penghantaran bahan aktif karena PVP dapat mencegah proses kristalisasi dari matriks patch transdermal (Kalsum, Erikania dan Nurmaulawati, 2023). Hidrogel yang terbentuk dari kombinasi tersebut merupakan jaringan polimer yang memiliki gugus hidrofilik menyebabkan pembengkakan dan berguna sebagai substrat untuk menjebak senyawa aktif.

Pengujian pengamatan organoleptis ditunjukkan pada tabel 3. Pengamatan organoleptis dilakukan untuk memeriksa sifat fisik patch yang dibuat berdasarkan pemeriksaan visual berupa warna, bau, dan

bentuk patch. Penggunaan basis matrix HPMC dan PVP menghasilkan tampilan patch lebih halus karena tidak terdapat keriput atau aerasi pada patch.

Tabel 2. Hasil Pengamatan Uji Organoleptis

Formulas i	Organoleptis		
	Bentuk dan karakteristik	Warna	Bau
F1	Kotak, fleksibel	Coklat muda	Berbau khas ekstrak biji pala
F2	Kotak, fleksibel	Coklat muda	Berbau khas ekstrak biji pala
F3	Kotak, fleksibel	Coklat muda	Berbau khas ekstrak biji pala

Hasil uji evaluasi fisik Patch Transdermal (Tabel 4) menunjukkan bahwa rasio konsentrasi HPMC dan PVP dalam patch secara langsung mempengaruhi sifat fisik sediaan, seperti ketebalan, bobot, daya serap, dan ketahanan lipat. Konsentrasi HPMC yang lebih tinggi cenderung menghasilkan patch yang lebih tebal, lebih kuat, dan stabil secara mekanis, sedangkan peningkatan PVP meningkatkan daya serap kelembapan Berdasarkan hasil uji menggunakan *One Way Anova* untuk pengujian ketebalan patch dengan perbandingan konsentrasi basis HPMC dan PVP pada ketiga formula terdapat perbedaan bermakna secara signifikan ($P < 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Kalsum *et al* (2023) dan Wardani *et al* (2021) yang menyatakan bahwa kombinasi HPMC dan PVP pada berbagai rasio secara signifikan mempengaruhi kestabilan fisik dan daya lepas sediaan patch transdermal.

Tabel 3. Hasil Evaluasi Fisik Patch Transdermal

Evaluasi	Hasil Nilai Rata-Rata			Syarat
	F1	F2	F3	
Ketebalan patch	0,14 ± 0,005	0,19 ± 0,005	0,18 ± 0,01	0,15 – 0,21 mm
Susut pengeringan	0,77 ± 0,009	0,64 ± 0,09	0,72 ± 0,02	<10 g
Keseragaman bobot	0,12 ± 0,004	0,29 ± 0,001	0,14 ± 0,001	SD < 6%
Ketahanan lipat	300 ± 0	300 ± 0	300 ± 0	>200
pH	4,75 ± 0,01	4,80 ± 0,02	4,80 ± 0,02	4,5 – 6,5

Hasil evaluasi susut pengeringan menunjukkan bahwa F1, F2, dan F3 memenuhi syarat untuk susut pengeringan kurang dari 10% dan pada ketiga formula tidak terdapat perbedaan bermakna antar formula secara signifikan ($P>0,05$) setelah di analisis menggunakan *One Way Anova*. Jika sediaan patch yang dihasilkan mengandung air diatas 10% dapat menyebabkan kerapuhan dan patah.

Hasil uji keseragaman bobot dilakukan untuk mengetahui apakah masing-masing patch memiliki bobot yang sama. Uji keseragaman bobot dilakukan untuk mengevaluasi konsistensi pembuatan, yang berarti memuat dosis obat yang seragam serta mengetahui apakah bobot masing-masing patch sama. Dari hasil yang didapatkan rata-rata bobot pada F2 lebih tinggi daripada F1 dan F3. Dan menurut analisis statistik menggunakan *One Way Anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna secara signifikan ($P>0,05$).

Hasil pengujian ketahanan lipat dalam Tabel 4 menunjukkan bahwa setiap formula memiliki ketahanan ketika digunakan. Tujuan dari uji ketahanan lipat adalah untuk mengetahui elastisitas dan fleksibilitas patch setelah dilakukan pelipatan pada sudut yang sama. Penggunaan *plastisizer* berupa propilen glikol merupakan bahan yang meningkatkan fleksibilitas patch dan mencegah patch agar tidak mudah sobek (Wardani dan Saryanti, 2021).

Hasil pengujian pH menunjukkan bahwa pH patch transdermal memenuhi persyaratan karena tetap berada pada rentang 4,5 – 6,5 dimana rentang pH tersebut sesuai dengan pH kulit dan tidak menyebabkan iritasi.

Uji Efek sedatif

Uji efek sedatif patch transdermal biji pala dan daun selada dilakukan pada hewan uji berupa mencit putih jantan (*Mus musculus L.*) diamati dengan dua kali pengujian dengan melihat aktivitas motorik setelah pemberian patch transdermal ekstrak biji pala dan daun selada. Pertama, dilihat reaksi balik badan pada hewan uji paa saat tungkai depan digantungkan pada *traction test*. Semakin lama hewan uji membutuhkan waktu untuk mencapai kawat dengan tungkai bagian bawahnya sebelum akhirnya jatuh, semakin baik atau dikatakan hewan uji telah terpengaruh efek sedatif (Makanaung, Rorong dan Suryanto, 2021).

Tabel 4. Hasil Uji Refleks Balik Badan Mencit dengan Metode *Traction Test*

Kelompok Uji	Refleks balik badan mencit (detik)					
	0	5	10	15	20	25
Kontrol (-)	✓	✓	✓	✓	✓	x
Kontrol (+)	x	x	x	✓	x	x
F1	✓	✓	✓	✓	x	x
F2	x	x	✓	✓	✓	x
F3	x	✓	✓	x	x	x

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya penurunan aktivitas pada mencit yang dievaluasi melalui data kualitatif refleksi badan. Pada kelompok kontrol negatif, mencit tetap aktif dan mampu menunjukkan refleksi balik badan hingga 20 detik serta mempertahankan keseimbangan sebelum akhirnya terjatuh, menandakan tidak terjadinya efek sedatif yang signifikan. Sebaliknya, kelompok yang diuji dengan formula F2 dan F3 mengalami penurunan aktivitas yang nyata, di mana refleksi balik badan lebih lambat atau bahkan hilang setelah

pemberian patch, memperkuat indikasi adanya efek sedatif.

Pengamatan kuantitatif lebih lanjut menunjukkan perbedaan bermakna antara waktu jatuh pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif, serta formula uji dengan komposisi berbeda. Patch yang mengandung melatonin sebagai kontrol positif menunjukkan waktu jatuh tercepat, diikuti oleh F2 dan F3, menandakan kekuatan efek sedatif yang lebih tinggi. Formula F1, dengan rasio HPMC:PVP (5:7), menunjukkan waktu jatuh yang lebih lama, mengindikasikan tidak adanya pelepasan zat aktif yang cukup untuk menimbulkan efek sedatif baik secara *immediate* maupun *sustained release*. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Ahidin *et al* (2022), yang membuktikan bahwa ekstrak etanol biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) mempunyai efek sedatif signifikan pada mencit putih jantan. Studi tersebut menggunakan kelompok kontrol negatif (Na-CMC), kontrol positif (diazepam), dan kelompok perlakuan ekstrak biji pala, serta menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$). Aktivitas mencit pada kontrol negatif tetap tinggi, sedangkan pada kelompok perlakuan ekstrak dan kontrol positif, aktivitas motorik dan refleks tubuh menurun disertai peningkatan potensi jatuh dalam uji perilaku. Potensi sedatif ekstrak biji pala dilaporkan mencapai 87,7%, sedikit lebih rendah dibandingkan diazepam sebesar 91,6%, dan perbedaan ini juga diukur menggunakan waktu jatuh dan parameter refleks tubuh serupa dengan metode pada penelitian ini. Temuan tersebut juga mengindikasikan bahwa komposisi dan laju pelepasan zat aktif dari patch, termasuk rasio HPMC:PVP, sangat berpengaruh terhadap efektivitas sedasi, karena formulasi yang tidak optimal (seperti F1) gagal memberikan kadar zat aktif yang cukup pada target.

Penting untuk melakukan evaluasi pelepasan zat aktif secara *in vitro* sekaligus korelasi dengan parameter farmakodinamik *in vivo* agar dapat mengaitkan profil pelepasan patch dengan efek sedatif secara menyeluruh. Validasi lanjut dengan peningkatan jumlah

sampel dan pemeriksaan biomarker farmakologis terkait GABA atau neurotransmitter lain akan memperkuat bukti mekanisme kerja serta kemanjuran sediaan transdermal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji skrining fitokimia pada ekstrak biji pala dan daun selada positif mengandung senyawa yang bersifat hipnotik-sedatif yang ditandai dengan adanya senyawa metabolit sekunder tanin, saponin, dan flavonoid. Hasil evaluasi fisik patch transdermal ekstrak etanol biji pala dan daun selada yang memenuhi spesifikasi sediaan dan memiliki formula terbaik adalah F2 dengan perbandingan (HPMC 6% : PVP 6%). Dan hasil pengujian efek hipnotik-sedatif menggunakan metode *traction test* terbukti memiliki efek hipnotik-sedatif pada F2 (HPMC 6% : PVP 6%) dan F3 (HPMC 7% dan PVP 5%) memiliki pengaruh efek sedatif yang efektif, sedangkan pada F1 (HPMC 5% dan PVP 7%) tidak sesuai untuk pelepasan zat aktif yang berkelanjutan (*sustained release*) dan tidak sesuai untuk bahan aktif yang memerlukan pelepasan segera (*immediate release*).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset Dan Teknologi (DIKTI, Kemendikbudristek) atas pendanaan yang diberikan dalam Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) Tahun 2023 dengan nomor kontrak 2383/E2/DT.01.00/2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkadir, W. S. (2023). Potensi Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* L) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Mencit (*Mus musculus*),” *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 5(1), hal. 123–131.
- Agaus, L. R. dan Agaas, R. V. (2019). Manfaat Kesehatan Tanaman Pala (*Myristica fragrans*) (Health Benefits of Nutmeg (*Myristica fragrans*)), *Medula*, 6(3), hal. 662–666.

Formulasi dan Uji Efek Sedatif Patch Transdermal Tipe Matriks Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) dan Ekstrak Daun Selada (*Lactuca sativa*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.)

- Ahidin, D. dan Kartika Parwati, D. (2022). Uji Efek Sedatif Ekstrak Etanol Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Sedative Effect Of Ethanol Extract of Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) on Male White Mice (*Mus musculus*), 2(2), hal. 137–144.
- Edison H, N. O. (2021). Hubungan Insomnia dengan Hipertensi," *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, (24), hal. 46–56.
- Feizi, F. (2019). Medicinal Plants for Management of Insomnia: A Systematic Review of Animal and Human Studies. *Galen Medical Journal*, 8, hal. e1085.
- Al Hanbali, O. A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharmaceutica*, 69(2), hal. 197–215.
- Hashmat, D. (2020). Lornoxicam controlled release transdermal gel patch: Design, characterization and optimization using co-solvents as penetration enhancers," *PLoS ONE*, 15(2), hal. 1–23.
- Jo, K. (2021). Effects of green lettuce leaf extract on sleep disturbance control in oxidative stress-induced invertebrate and vertebrate models," *Antioxidants*, 10(6).
- Kalsum, U., Erikania, S. dan Nurmaulawati, R. (2023). Uji Efektivitas Sediaan Transdermal Patch Ekstrak Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.) Terhadap Luka Sayat Pada Mencit Putih (*Mus musculus*)," *Jurnal Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Duta Bangsa Surakarta*, hal. 185–194.
- Makanaung, E., Rorong, J. A. dan Suryanto, E. (2021). Analisis Fitokimia Dan Uji Efek Sedatif Dari Ekstrak Etanol Dan Beberapa Fraksi Daging Buah Pala (*Myristica fragrans* Houtt)," *Chemistry Progress*, 14(1).
- Nastiti Utami dan Prashinta Nita Damayanti. (2022). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Selada Merah Dan Daun Selada Hijau (*Lactuca sativa* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(2), hal. 83–90.
- Samlan, K., Hanistya, R. dan Kartika Sari, A. (2022). Lactuca sativa Sebagai Terapi Alternatif Terapi Pada Pasien Dengan Gangguan Tidur. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah*, 7(2), hal. 231–235.
- Shamim, S. A. (2019). Insomnia: Risk Factor for Neurodegenerative Diseases," *Cureus*, 11(10).
- Solikah, W. Y. (2024). Standarisasi Ekstrak Etanol Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt)," *INPHARMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 7(2), hal. 74.
- Sudradjat, S. E. (2017). Pala; dari Obat Tradisional ke Obat Modern. *Journal Kedokteran Meditek*, 23(62), hal. 77–82.
- Sutardi, M. A. G. (2021). Tata Laksana Insomnia. *Jurnal Medika Hutama*, 02(01), hal. 402–406.
- Wardani, V. K. dan Saryanti, D. (2021). Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC)," *Smart Medical Journal*, 4(1), hal. 38.
- Widyaningrum, W., Tiwow, G. A., Karauwan, F. A., & Untu, S. (2018). Uji Efek Sedatif Ekstrak Daun Selada *Lactuca Sativa* L. pada Tikus Putih *Rattus Norvegicus*. *Biofarmasetikal Tropis (The Tropical Journal of Biopharmaceutical)*, 1(1), 18–23.
- Yusuf, N. A., Mappiar, N. I. dan Anneke, T. (2020). Formulasi Patch Antihiperlipidemia Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi Universitas Hasanuddin*, 24(3), hal. 67–71.