

OPTIMASI DAN UJI EFEKTIVITAS ANTI DEPRESI *PATCH* EKSTRAK ETANOL *Nicotiana tabacum* L. DENGAN KOMBINASI POLIVINIL ALKOHOL DAN ETIL SELULOSA

Arini Syarifah^{1*}, Ika Yuni Astuti¹, Galar Sigit Prasuma², Aas Dwiyanti³, Lestari Asih
Istiqomah³

¹Departemen Teknologi Farmasi Dan Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas
Muhammadiyah Purwokerto

²Departemen Farmakologi Dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas
Muhammadiyah Purwokerto

³Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

*E-mail: arinisyarifah@ump.ac.id

Received: 22/08/2023, Revised: 23/08/2023, Accepted: 19/01/2024, Published: 24/01/2024

ABSTRAK

Depresi merupakan keadaan emosional dengan gejala sulit tidur, menarik diri, tidak berselera, serta berkurangnya minat dalam menjalani aktivitas sehari-hari. Mayoritas golongan obat antidepresan memiliki waktu paruh yang pendek. Daun tembakau (*Nicotiana tabacum* L) memiliki kandungan nikotin yang dapat menurunkan depresi. Sediaan patch daun tembakau transdermal sebagai alternatif pengobatan antidepresan yang dapat memperpanjang waktu paruh obat melalui penggunaan kombinasi polimer dalam patch. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan rasio konsentrasi optimum polimer PVA dan EC melalui sifat fisik dan mekanik pada sediaan patch dan mengevaluasi efektivitas formula optimum patch transdermal ekstrak etanol daun tembakau tikus galur wistar. Metode ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Optimasi patch dilakukan dengan menggunakan *Simplex lattice design* dan menghasilkan 8 run formula. Pengujian FTIR dilakukan untuk melihat gugus fungsi yang terbentuk oleh aktivitas sambung silang. Efektivitas patch dilihat adanya penurunan immobility time dengan metode Forced Swimming Test dan peningkatan aktivitas lokomotor dengan metode Open Field Test pada tikus selama 7 hari. Hasil yang diperoleh adalah komposisi formula optimum patch ekstrak daun tembakau dengan komposisi PVA 829 mg dan EC 570 mg. Aktivitas sambung silang dideteksi dengan terdapatnya gugus C=O dan -CH yang terbentuk. Evaluasi efektivitas patch ekstrak etanol daun tembakau menunjukkan penurunan immobility time sebesar 34.21% dan kontrol positif sebesar 41.06%. Peningkatan aktivitas lokomotor sediaan patch sebesar 15.90% dan untuk kontrol positif sebesar 44.01%. Kombinasi polimer PVA dan EC menghasilkan patch ekstrak etanol daun tembakau dengan nilai sifat fisik dan mekanik yang baik serta menunjukkan efektivitas antidepresan yang ditandai dengan penurunan immobility time dan peningkatan aktivitas lokomotor.

Kata kunci : Patch, Anti Depresi, Daun Tembakau, Optimasi, Efektivitas

ABSTRACT

*Depression is an emotional state with symptoms of sleeplessness, withdrawal, lack of appetite, and reduced interest in daily activities. The majority of antidepressant drug classes have short half-lives. Tobacco leaves (*Nicotiana tabacum* L) contain nicotine which can reduce depression. Transdermal tobacco leaf patch preparation can use as an alternative to antidepressant treatment that can extend the half-life of the drug through the use of a combination of polymers in the patch. This study aimed to obtain the optimum concentration ratio of PVA and EC polymers through the physical and mechanical properties of the patch preparation and to evaluate the effectiveness of the optimum transdermal patch formula of the ethanol extract of Wistar rat tobacco leaves. The extraction method was carried out by the maceration method. Patch optimization was done using the Simplex lattice design, producing eight-run formulas. FTIR testing was conducted to see the functional groups formed by cross-linking activity. The patch's effectiveness was seen by decreased immobility time with the Forced Swimming Test method and increased locomotor activity with the Open Field Test method in rats for seven days. The results obtained were the optimum formula composition of tobacco leaf extract patches with a design of 829 mg PVA and 570 mg EC. Cross-linking activity was detected by the presence of C=O and -CH groups formed. Evaluation of the effectiveness of the tobacco leaf-ethanol extract patch showed a decrease in immobility time of 34.21% and positive control of 41.06%. The increase in the locomotor activity of the patch preparation was 15.90%, and for the positive control, it was 44.01%. The combination of PVA and EC polymers resulted in a patch of ethanol extract from tobacco leaves with good physical and mechanical properties and showed antidepressant effectiveness, as indicated by a decrease in immobility time and an increase in locomotor activity.*

Keywords: Patch, Anti Depression, Tobacco Leaf, Optimization, Effectiveness

PENDAHULUAN

Depresi merupakan kondisi gangguan pada alam perasaan yang disertai dengan gejala rasa sedih berkepanjangan dan berpotensi mengganggu kehidupan sosial dan kondisi fisik penderitanya (Pieter, 2012). Prevalensi depresi adalah >350 juta penduduk mengalami kondisi depresi, dan terdapat 65% mengalami gejala yang berulang dari penyakit depresi (Walker *et al.*, 2015). Pada tahun 2017 tercatat bahwa angka kejadian gangguan depresi tertinggi berada di wilayah Asia Tenggara, dimana dari 322 miliar individu diperoleh sebanyak 86,94 (27%) yang mengalami gangguan depresi. Adapun negara Indonesia berada

pada urutan ke lima dengan memiliki angka kejadian depresi sebesar 3,7% (WHO, 2017). . Depresi terjadi ketika otak kekurangan kadar neurotransmitter. Neurotransmitter yang paling berpengaruh terhadap patofisiologi depresi yaitu serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE) (Holmes, 2008).

Pengobatan dengan antidepresan digunakan untuk jangka waktu yang lama, dan hanya beberapa obat antidepresan yang mempunyai aktivitas selektif sehingga resiko terjadinya efek samping. Golongan obat TCA menimbulkan efek samping sebesar 58,84% dan untuk ADR yang

disebabkan oleh politerapi presentasinya mencapai 14,37% (Mishra, 2013).

Nikotin dalam daun tembakau (*Nicotiana tabacum* L) merupakan salah satu alternatif untuk terapi depresi. Target utama dari nikotin dalam organ otak yaitu melepaskan sebagian besar neurotransmitter ke otak dan berinteraksi dengan *nicotinic acetylcholine receptors* (nAChRs) pada sistem mesolimbik otak khususnya di area tegmental ventral (Liem, 2016). Berdasarkan studi Pascual *et al* (1996) 83,3% pasien mengalami penurunan depresi ketika diberikan nikotin murni dan pada pasien yang diberikan ekstrak daun tembakau mengalami penurunan depresi sebesar 31%. Ekstrak tembakau tanpa asap terbukti memiliki efek antidepresan dan dapat meningkatkan suasana hati pada tikus dengan dosis 500g/kg BB tikus (Abdulwahab *et al.*, 2019).

Rute terapi antidepresan via oral sudah banyak dikembangkan tetapi beberapa efek samping dengan rute tersebut muncul. Hal itu disebabkan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma, keterbatasan tolerabilitas sehingga menghasilkan kepatuhan pasien rendah (Solmi *et al*, 2021; Ho *et al*, 2017; Murata *et al*, 2012). Penghantaran via oral juga memiliki nilai bioavailabilitas yang rendah disebabkan metabolisme hepatic yang menyebabkan obat terdegradasi (Kaminsky *et al*, 2015; Baek *et al*, 2012). Rute

transdermal dengan sistem pelepasan terkendali menjadi alternatif penghantaran obat antidepresan yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien, mengurangi efek samping dan meningkatkan bioavailabilitas (Puri *et al*, 2017; Ranade *et al*, 1991). Sediaan *patch* menjadi salah satu solusi penghantaran nikotin yang terkandung dalam daun tembakau.

Optimasi polimer penting dilakukan karena polimer sangat mempengaruhi laju pelepasan obat pada *patch* tipe matriks dan menjadi komponen utama dalam sediaan *patch* transdermal (Valenta dan Auner, 2004). Kombinasi polivinil alkohol (PVA) dan etil selulosa (EC) dapat mempengaruhi sifat fisik *patch*. Etil selulosa memiliki mukoadhesi yang paling kuat dan menghambat laju pelepasan obat dengan ionisasi gugus karbosiklik etil selulosa (H. Hosmani *et al.*, 2006). Polivinil alkohol merupakan polimer hidrofil yang dapat membantu pelepasan zat aktif.

Penerapan sambung silang pada polimer polivinil alkohol dan etil selulosa yaitu untuk memperlambat pelepasan obat dari kedua polimer tersebut (Aliashgarlou *et al.*, 2008). Sambung silang (*Cross-linking*) adalah metode yang menjanjikan untuk meningkatkan sifat struktural dan mekanik dari polimer (Etxabide A, 2016).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan yaitu micrometer (Digimatic micrometer Mitutoyo), *Texture analyzer* (Cometech), *rotary evaporator* (IKA® RV 10), Desikator (Duran), *Moister Analyzer Balance* (OHAUS), alat untuk *Forced Swimming Test* (kotak uji dengan ukuran (44 x 20,5 x 23 cm), dan alat untuk *Open Field Test* (box uji dengan ukuran (40 x 40 x 40 cm) dengan gambar kotak di tengah sebagai *central square*), dan alat untuk melakukan *Chronic Mild Stress*.



(A) (B)
Gambar 1. (A) Alat *Open Field Test* (B) Alat *Forced Swimming Test*

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini diantaranya yaitu daun tembakau, EC (MKR Chemicals Ltd), PVA (MKR Chemicals Ltd), etanol 96%, HCl 2N, asam borat (MKR Chemicals Ltd), metanol (MKR Chemicals Ltd), propilen glikol (MKR Chemicals Ltd), PEG 400 (MKR Chemicals Ltd), aquadest.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu hewan tikus putih hewan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang memiliki bobot sekitar

110-190 gram. *Ethical Clearance* sudah didapatkan sebelum melakukan pengujian ke hewan uji.

Jalannya Penelitian

1. Pengumpulan bahan dan determinasi

Bahan diambil dari Desa Ngaglik, Jraga, Kecamatan Tembarak, Kabutaen Temanggung, Profinsi Jawa Tengah. Daun tembakau yang digunakan akan dideterminasi di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

2. Ekstraksi

Ekstraksi menggunakan metode maserasidengan pelarut yang digunakan yaitu alkohol 96%. Serbuk dari daun tembakau diekstraksi sebanyak 600 gram dengan perbandingan pelarut 1:10. Maserasi dilakukan selama 3 x 24 jam. Filtrat disaring lalu diuapkan menggunakan *rotary evaporator* menggunakan suhu 40°C

3. Standarisasi ekstrak daun tembakau

Standarisasi ekstrak melalui penetapan kadar air dan penetapan berat jenis.

4. Formula dan prosedur pembuatan patch transdermal

PVA dilarutkan menggunakan aquadest yang panas. Di mortir yang lain EC dilarutkan sebanyak 5 ml. EC dengan PVA di campur hingga homogen kemudian tambahkan asam borat yang sudah

dilarutkan dengan aquadest sebanyak 5 ml kedalam campuran yang dihasilkan. Ekstrak tembakau dilarutkan menggunakan etanol 96%, lalu dimasukkan kedalam campuran EC dan PVA. Tambahkan propilen glikol dan PEG 400. Masa patch yang sudah dibuat dimasukkan kedalam cetakan, lalu dimasukkan kedalam oven pada suhu 60°C. Rentang formula terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Formula *patch* transdermal ekstrak etanol daun tembakau

Bahan (mg)	Jumlah (mg)
Ekstrak daun	20
PVA	800-1000
EC	400-600
Asam Borat	15
Propilen glikol	225
PEG 400	240

5. Optimasi menggunakan metode *simplex lattice design*.

Metode *simplex lattice design* yang digunakan untuk menentukan formulasi yang optimal dengan menggunakan *software design expert* versi 13. Optimasi dilakukan untuk melihat komponen PVA dan EC yang memberikan hasil formula yang optimal. Respon yang akan diukur adalah sifat mekanik berupa *modulus young*, *tensile strength*, dan *elongation at break*.

Uji kekuatan tarik (*tensile strength*) dan uji perpanjangan putus (*elongation at break*) dilakukan dengan menjepit sampel yang berukuran 1 cm x 5 cm pada

Texture Analyzer. Uji elastisitas (*modulus young*) dilakukan dengan membandingkan antara *tensile strength* dan *elongation at break*.

6. Uji FTIR

Pengujian ini dilakukan dengan membentuk lapisan tipis dan bening pada sampel dengan ukuran 5 x 4 cm. Masukkan sampel ke dalam tabung instrumen FTIR. Pengujian ini dilakukan untuk melihat gugus fungsi apa saja yang terdapat pada sampel, spektrum yang terlihat pada kisaran 4000-500 cm⁻¹.

7. Induksi depresi pada tikus jantan galur wistar

Tikus diinduksi depresi menggunakan metode *Chronic Mild Stress* (CMS) menggunakan beberapa stressor setelah selesai diaklimatisasi. CMS dilakukan selama tujuh hari, setelah dilakukan aklimatisasi. Stressor yang digunakan untuk induksi depresi yaitu pada tabel 2. Penurunan berat badan tikus sebagai parameter untuk melihat tikus sudah mengalami depresi.

8. Uji efektivitas sediaan patch transdermal ekstrak daun tembakau (*Nicotiana tabacum* L.)

Tikus dilakukan pencukuran bulu kemudian tiap kelompok diberi perlakuan kontrol negatif (KN), kontrol positif dengan diberikan suspensi obat fluoxetine secara oral (KP) dan kelompok uji yang diberi perlakuan patch transdermal ekstrak daun

tembakau (KS). Dilakukan pengujian pretest dan posttest untuk pengujian efektivitas terapi dari masing-masing kelompok dilakukan dengan metode *Forced Swimming Test* (FST) dan *Open Field Test* (OFT). Pretest dilakukan selama 15 menit.

FST untuk mengkategorikan hewan uji sebagai immobility jika melakukan gerakan agar kepalanya tetap di atas air dan dikatakan mobility jika hewan uji aktif berenang dan memanjat (Buccafusco, 2009). Efek dari suatu obat antidepresan dapat diukur dengan cara melihat durasi *immobility time* yang lebih singkat dibandingkan dengan kelompok uji yang

tidak diberi perlakuan selama 6 menit sebelum dan sesudah diberi terapi antidepresan selama 7 hari.

OFT untuk melihat efek suatu obat antidepresan berdasarkan aktivitas lokomotor dari hewan uji yang dijadikan parameter uji. Uji OFT menggunakan kotak tanpa penutup lalu hewan uji diamati selama 5 menit sebelum diberi perlakuan. Setelah itu hewan uji diberi perlakuan pemberian terapi antidepresan selama 7 hari dan pada menit 45 setelah pemberian dosis terakhir, Data yang diperoleh berupa waktu lamanya tikus bergerak di box saat tidak adanya ancaman (kotak kosong).

Tabel 2. Perlakuan beberapa *stressor* pada tikus

Perlakuan Hewan Uji	Hari ke-						
	1	2	3	4	5	6	7
Mengguncang kandang selama 15 menit	■						
Suara predator		■		■			
Mengotorkan kandang			■				
Pergantian siklus gelap terang						■	■
Puasa 12 jam				■	■		
Mengurangi sekam					■		
Membasahi sekam						■	■

Tabel 3. Parameter optimasi pada *Software Design Expert*

Parameter	Gold	Limit	Importance	Persyaratan
<i>Tensile Strength</i> (N/mm ²)	Maksimum	Lower = 1,02 Upper = 10,20	++++	1,02 - 10,20 (N/mm ²) (Setiani, 2013)
<i>Modulus Young</i> (mPa)	Minimum	Lower = 0,1 Upper = 4,9	+++	<5% (Setiani, 2013)
<i>Elongation at break</i> (%)	Maksimum	Lower = 21 Upper = 220	++++	21-220% (Setiani, 2013)

Analisis Data

Penentuan formula optimum menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) pada Software Design Expert 13. Penentuan formula optimum menggunakan metode *numerical* dengan formula yang dipilih merupakan formula dengan nilai *desirability* terbesar. Nilai *desirability* ini untuk menentukan apakah formula optimumnya baik atau tidak, jika nilai *desirability* mendekati 1 menandakan variabel respon yang dipilih untuk optimasi formula dapat mencapai titik optimum sesuai dengan target yang dikehendaki. Adapun parameter formula optimum seperti yang tertera pada tabel 3.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Determinasi tanaman

Hasil determinasi tanaman yang dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto tertuang dalam surat nomor 337-S.Ket.Det/L.Biofar-F.Far/II/2023 menunjukkan tanaman yang digunakan dalam penelitian ini merupakan spesies *Nicotiana tabacum* L.

2. Hasil ekstraksi & standarisasi ekstrak

Berdasarkan pada tabel 3, ekstrak kental yang diperoleh memiliki rendemen 6,483%. Pada penelitian Maryana (2022), rendemen ekstrak tembakau yang diperoleh

adalah 11,2%. Untuk standarisasi ekstrak, tidak ada persyaratan khusus untuk pengujian kadar air dan berat jenis ekstrak daun tembakau karena tanaman tembakau belum masuk dalam Farmakope Herbal Indonesia. Secara umum persyaratan ekstrak menyatakan kadar air yang terkandung tidak lebih dari 10% (BPOM, 2014). Berat jenis yang dihasilkan sesuai dengan penelitian Sukmayati (2017) yang mendapatkan berat jenis sebesar 1,19074 gr/ml dengan ekstrak daun tembakau.

Tabel 4. Rendemen ekstraksi daun tembakau

Bobot Serbuk Kering (gram)	Bobot Ekstrak (gram)	%Rendemen
600,71	38,95	6,483%

Tabel 5. Standarisasi esktrak daun tembakau

Parameter	Hasil
Kadar air	7,61%
Berat jenis	1,44 gr/mL

3. Hasil optimasi formula

Berikut merupakan tabel optimasi untuk formula nikotin (Tabel 5) dari software *design expert* versi 13 dengan didapatkan 8 *run* formula.

3.1 Respon *tensile strength*.

Tensile strength atau uji kekuatan tarik digunakan untuk mengetahui kekuatan tarik sediaan patch. Berdasarkan analisis menggunakan *Software Design Expert*

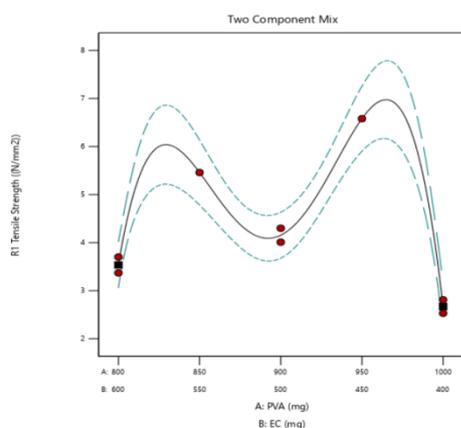
versi 13, model dari respon yang diperoleh yaitu *Quartic* dengan persamaan berikut:

$$Y_1 = + 2,67 (A) + 3,53 (B) + 4,21 (A)(B)$$

Keterangan :

- $Y_1 = Tensile\ Strength$
- A = Polimer PVA
- B = Polimer EC

Berdasarkan persamaan diatas diperoleh nilai koefisien positif pada polimer PVA dan EC terhadap nilai *tensile strength* menunjukkan bahwa penggunaan masing-masing dari tiap komponen memberikan pengaruh terhadap peningkatan *tensile strength*. Adapun nilai koefisien polimer EC lebih besar yang menunjukkan bahwa polimer EC memberikan respon yang lebih besar terhadap peningkatan nilai *tensile strength*.



Gambar 2. *Two Component Mix Tensile Strength*

Berdasarkan hasil pada gambar 2 terlihat adanya interaksi positif sehingga gabungan polimer PVA dan EC akan meningkatkan *tensile strength*. *Tensile strength* akan meningkat pada formula dengan komposisi dominan polimer EC.

Sifat dari polimer EC yaitu meningkatkan viskositas *patch* sehingga *patch* yang dihasilkan lebih kuat dan tidak mudah robek. Sehingga *patch* lebih memiliki kekuatan tarik yang baik.

3.2 Respon *elongation at break*

Elongation at break atau uji perpanjangan putus digunakan untuk mengetahui kekuatan regangan pada sediaan *patch*. Model dari respon optimasi yang diperoleh yaitu *Quartic* dengan persamaan sebagai berikut :

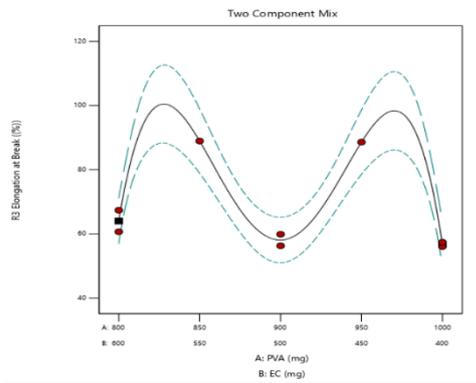
$$Y_2 = + 56,73 (A) + 64,00 (B) - 9,14 (A)(B)$$

Keterangan :

- $Y_2 = Elongation\ at\ break$
- A = Polimer PVA
- B = Polimer EC

Berdasarkan persamaan diatas diperoleh nilai koefisien positif pada polimer PVA dan EC terhadap nilai *elongation at break* yang menunjukkan bahwa penggunaan masing-masing dari tiap komponen memberikan pengaruh terhadap peningkatan *elongation at break*. Adapun nilai koefisien polimer EC lebih besar yang menunjukkan bahwa polimer EC memberikan respon yang lebih besar terhadap peningkatan nilai *elongation at break*. Polimer EC yang lebih memberikan respon positif hal ini karena sifat nonbiodegradable berperan dalam meningkatkan viskositas *patch*. Pada saat digabungkan didapatkan nilai koefisien negatif yang menunjukkan bahwa

gabungan komponen tidak memberikan pengaruh terhadap peningkatan nilai *elongation at break*. Berdasarkan gambar 3, interaksi negatif dihasilkan dari gabungan polimer PVA dan EC yang akan menurunkan nilai *elongation at break*. Nilai negatif yang dihasilkan menunjukkan bahwa tidak memberikan pengaruh dari gabungan polimer PVA dan EC.



Gambar 3. *Two component mix elongation at break*

3.3 Respon modulus young

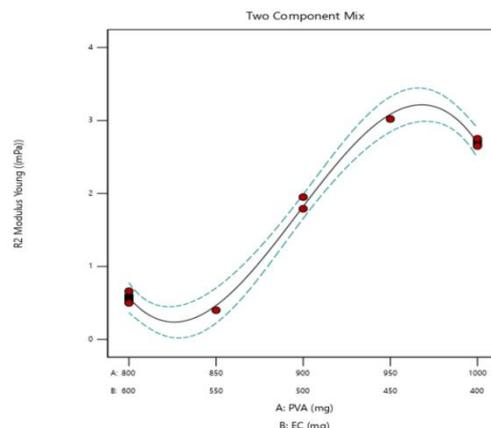
Modulus young atau uji elastisitas digunakan untuk mengetahui keelastisitasan patch yang ditunjukkan dalam angka atau penilaian secara kuantitatif. Model respon yang diperoleh adalah Quartic dengan model persamaan sebagai berikut :

$$Y3 = + 2,70 (A) + 0,5800 (B) + 0,9200 (A)(B)$$

Keterangan :
Y3 = *Modulus young*
A = Polimer PVA
B = Polimer EC

Berdasarkan persamaan diatas diperoleh nilai koefisien positif pada polimer PVA dan EC terhadap nilai

modulus young yang menunjukkan bahwa penggunaan masing-masing dari tiap komponen memberikan pengaruh terhadap peningkatan modulus young. Adapun nilai koefisien polimer PVA lebih besar yang menunjukkan bahwa polimer PVA memberikan respon yang lebih besar terhadap peningkatan nilai modulus young. Polimer PVA yang lebih memberikan respon positif hal ini karena sifat polimer PVA yang hidrofilik sehingga mengikat air dan menghasilkan sediaan patch yang elastis dan tidak terlalu kering dan kaku. Sehingga patch lebih memiliki elastisitas yang baik. Akan tetapi, pada saat digabungkan didapatkan nilai koefisien positif yang menunjukkan bahwa gabungan komponen dapat memberikan pengaruh terhadap peningkatan nilai *modulus young*.



Gambar 4. *Two component mix modulus young*

Interaksi positif terjadi gabungan polimer PVA dan EC akan meningkatkan nilai *modulus young* (gambar 4). PVA dapat meningkatkan nilai *modulus young* karena nilainya yang lebih besar dibandingkan

dengan polimer EC. Sehingga ketika gabungan polimer PVA dan EC dapat memberikan pengaruh pada peningkatan nilai modulus young

4. Penetapan formula optimum

Formula optimum terdapat pada tabel 6. Nilai *desirability* yang diperoleh yaitu sebesar 0,953. Nilai *desirability* tersebut menyatakan bahwa formula tersebut menghasilkan produk yang memiliki karakteristik sesuai target

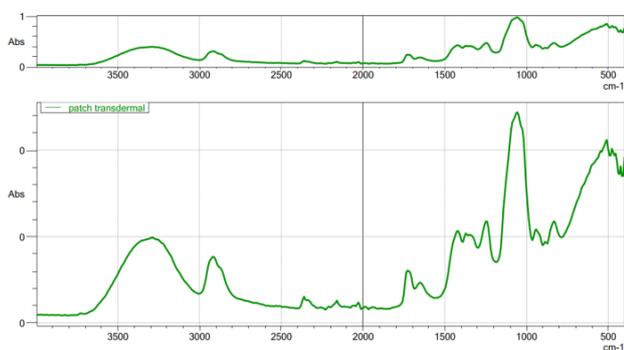
optimasi sebesar 95,3%. Nilai *desirability* dapat dikatakan baik apabila mendekati 1, hal ini menunjukkan bahwa kemampuan program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan. Adapun tujuan optimasi bukan untuk memperoleh nilai *desirability* 1 namun untuk mencari kondisi terbaik yang mempertemukan semua fungsi tujuan (Raissi & Farzani, 2009). Hasil verifikasi formula optimum tercantum dalam tabel 7.

Tabel 6. Hasil formula optimum

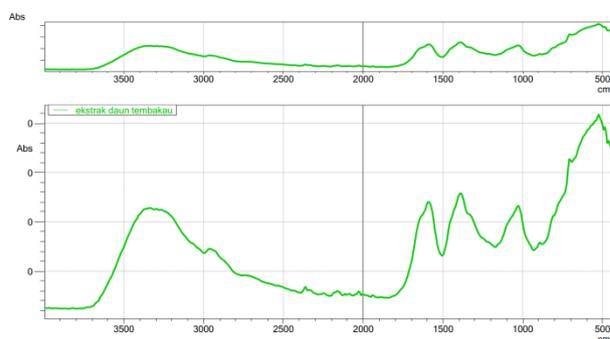
PVA	EC	Tensile Strength	Elongation at Break	Modulus Young	Desirability
829	570	6,040	100,394	0,242	0,953

Tabel 6. Hasil One Sample T-Test

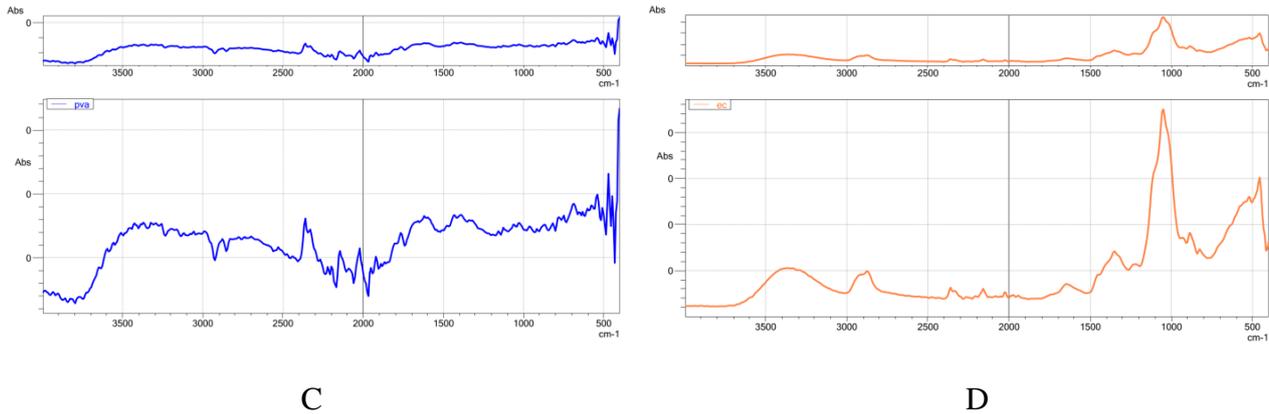
	Tensile Strength (N/mm ²)	Elongation at Break (%)	Modulus Young (mPa)
Prediksi	6.040	100.392	0.242
Replikasi 1	6.10	97.01	0.15
Replikasi 2	6.02	116.46	0.26
Replikasi 3	5.99	116.62	0.20
Sig (2-tailed)	0.049	0.277	0.348
Interpretasi	Tidak berbeda signifikan	Tidak berbeda signifikan	Tidak berbeda signifikan



A



B



Gambar 5. Spektrum FTIR (A) Patch Ekstrak Daun Tembakau, (B) Ekstrak Daun Tembakau, (C)PVA, (D) EC

5. Uji FTIR

Gambar 5 merupakan hasil uji FTIR yang menggunakan sampel ekstrak daun tembakau, patch daun tembakau, polimer PVA dan EC. Tujuan dilakukannya uji FTIR ini yaitu untuk mengetahui gugus fungsi yang terdapat pada patch dan kompatibelnya polimer yang digunakan pada sediaan patch apakah sudah tersambung atau belum. Berdasarkan analisis pada gambar 5 yaitu didapatkan gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang patch 3.726,47, pada gugus N-H didapatkan bilangan gelombang 3.286,70, pada gugus -CH₃ didapatkan pada bilangan gelombang 2.916,37, pada gugus CH didapatkan pada bilangan gelombang 1.373,32, pada gugus C=N didapatkan pada bilangan gelombang 2.360,87. Hal ini menunjukkan bahwa polimer yang digunakan (PVA dan EC) menghasilkan interaksi dengan bahan aktif patch ekstrak daun tembakau.

6. Uji efektivitas sediaan patch transdermal ekstrak daun tembakau

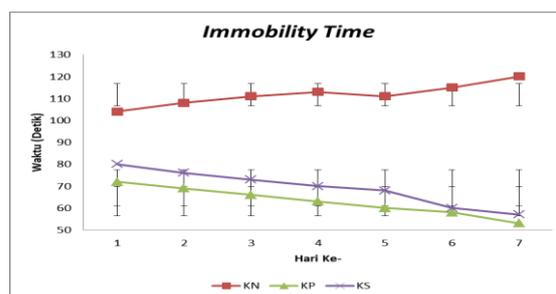
6.1 Uji *Forced Swimming Test* (FST)

FST merupakan pengujian terhadap perilaku hewan uji yang digunakan untuk evaluasi obat antidepresan maupun keefektivitasan senyawa baru sebagai antidepresan. FST dikembangkan oleh Porsolt dan rekannya sebagai cara untuk mengukur efek antidepresan pada tikus dan mencit (Porsolt, *et al* 1977). Uji ini dilakukan dengan cara menempatkan hewan uji pada wadah air dimana hewan uji tidak dapat melarikan diri. Setelah beberapa waktu hewan uji mencoba untuk melarikan diri dari wadah, hewan uji akan menunjukkan perilaku “immobility”. *Immobility time* yang terjadi tikus dapat didefinisikan sebagai kondisi putus asa yang terjadi pada manusia yang merupakan salah satu penyebab dari terjadinya gangguan depresi (Kurama et al, 2013).

Maka dari itu, semakin menurunnya nilai *immobility time*, maka akan semakin baik efek antidepresan yang dihasilkan.

Gambar 6 menunjukkan aktivitas *immobility time* selama 7 hari. Pada kontrol negatif, hasil yang didapatkan yaitu nilai *immobility time* pada tikus mengalami kenaikan dari hari 1-7. Hal ini disebabkan karena tikus pada kontrol negatif hanya diberikan perlakuan berupa patch tanpa kandungan zat aktif. Nilai *immobility time* dari masing-masing kelompok mengalami penurunan pada kelompok kontrol positif (KP) dan kelompok sediaan (KS). Hasil pada kontrol positif memiliki aktivitas penurunan *immobility time* yang lebih baik

dibandingkan dengan kelompok sediaan. Hal ini disebabkan karena perbedaan rute pemberian karena pada kontrol positif diberikan perlakuan secara oral sedangkan kelompok sediaan diberikan secara transdermal.



Gambar 6. *Immobility Time* tikus setelah pada kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), dan kelompok sediaan(KS)

Tabel 7. Presentase rata-rata aktivitas lokomotor pada pretest dan posttest

Kelompok uji	Lama pergerakan tikus		% Rata-rata kenaikan aktivitas lokomotor (%)
	Pretest (detik)	Posttest (detik)	
Kn	59.79±4.46	59.67±5.09	-0.20
Kp	51.00±7.04	73.45±7.48	44.01
Ks	57.77±4.12	66.96±6.95	15.90

Pada penelitian yang dilakukan oleh Jacquelyn dan Howard (2012) menyatakan bahwa pada absorpsi obat oral, terjadi peningkatan C_{max} yang sangat cepat, kemudian perlahan turun ke konsentrasi 0. Sedangkan pada rute transdermal, C_{max} naik secara perlahan dan lebih stabil jika dibandingkan dengan obat oral, serta C_{max} pada rute transdermal jauh lebih rendah. Setelah mencapai C_{max} -nya, kurva turun perlahan sebelum mencapai konsentrasi 0. Oleh karena itu, penurunan nilai *immobility*

time pada kontrol positif lebih baik dibandingkan dengan kontrol sediaan.

6.2 Uji *open field test* (OFT)

OFT merupakan suatu metode uji untuk mengetahui efek suatu obat antidepresan berdasarkan aktivitas lokomotor dari hewan uji yang dijadikan parameter uji. Data yang diperoleh berupa lama waktu *central square* (CS), *rearing*, dan *grooming*. Tabel 7 menunjukkan kontrol positif memberikan kenaikan aktivitas lokomotor yang paling besar tetapi

kelompok sediaan menunjukkan peningkatan aktivitas yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Target utama nikotin dalam otak adalah nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Target utama nikotin dalam otak adalah nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). Nikotin dapat merangsang pelepasan senyawa norepinefrin dan dopamin pada otak (Liem, 2016). *Patch* transdermal ekstrak daun tembakau terbukti dapat berkhasiat sebagai antidepresan, dibuktikan dengan menurunnya nilai immobility time pada tikus dan adanya peningkatan aktivitas lokomotor. Hasil ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Tizabi *et al* (1998) menunjukkan bahwa pemberian nikotin secara subkutan dengan dosis 0,4 mg/kg menurunkan nilai immobility time pada tikus. Penelitian lain yang dilakukan oleh Abdelwahab *et al* (2019) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak tembakau tanpa asap menurunkan nilai immobility time pada tikus dengan dosis paling efektif yaitu 500 mg/kg BB tikus.

KESIMPULAN

Etil Selulosa merupakan polimer yang paling mempengaruhi sifat mekanik patch dan pada formula optimum patch transdermal ekstrak daun tembakau menunjukkan aktivitas antidepresan. Ditandai dengan menurunnya nilai

immobility time dan aktivitas lokomotor pada tikus putih galur wistar.

UCAPAN TERIMAKASIH

Artikel jurnal ini berdasarkan hasil penelitian yang dibiayai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat melalui Program Hibah Penelitian Pemula 2022.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulwahab, S. I. et al. (2019). Antidepressant effect of methanol extract of smokeless tobacco and identification of its bioactive components. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 18(05), hal 1083–1088
- Aliasgharlou, N., Asghari Sana, F., Khoshbakht, S., Zolfaghari, P., & Charkhian, H. (2020). Fabrication and characterization of boric acid-crosslinked ethyl cellulose and polyvinyl alcohol films as potential drug release systems for topical drug delivery. *Turkish Journal of Chemistry*, 44(6), 1723–1732.
- Baek JS, Lim JH, So JW, et al. (2012). The feasibility study of transdermal drug delivery systems for antidepressants possessing hydrophilicity or hydrophobicity. *J Pharm Investig*. 42(3):109–114.

- <https://doi.org/10.1007/s40005-012-0017-4>
- BPOM RI. (2014). Persyaratan Mutu Obat Tradisional. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Indonesia, hal: 1–25
- Buccafusco J., (2009), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd ed., Taylor & Francis Group, LLC, London.
- Etxabide, A., Urdanpilleta, M., de la Caba, K., & Guerrero, P. (2016). Control of cross-linking reaction to tailor the properties of thin films based on gelatin. *Materials Letters*, 185,hal: 366–369.
- Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. (2017). Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: a qualitative study.12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179290>
- Holmes, A., (2008). Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 32(7), 1293–1314. <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2008.03.006>.
- Hosmani, A. H., Thorat, Y. S., & Kasture, P. V. 2006. Carbopol and its pharmaceutical significance: a review. *Pharmainfo. net*, 4(5).
- Jacquelyn, Levin., Howard, Maibach. (2012). Interindividual variation in transdermal and oral drug deliveries. *J Pharm Sci*.101(11). hal:4293-307.
- Kaminsky BM, Bostwick JR, Guthrie SK. (2015). Alternate routes of administration of antidepressant and antipsychotic medications. *Ann Pharmacother*. 49(7):808–817. <https://doi.org/10.1177/1060028015583893>.
- Kurama, N. P., Bodhi, W. and Wiyono, W. (2013). Uji Efek Antidepresan Ekstrak Metanol Jamur Tlethong (*Psilocybe cubensis*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*): ditinjau dari Immobility Time Dengan Metode Forced Swim Test'. *Pharmacon*. 2(0), hal : 29–33
- Liem, A. (2016). Pengaruh Nikotin Terhadap Aktivitas dan Fungsi Otak serta Hubungannya dengan Gangguan Psikologis pada Pecandu Rokok. *Buletin Psikologi*, 18(2), hal : 7-50.
- Murata A, Kanbayashi T, Shimizu T, Miura M. (2012). Risk factors for drug nonadherence in antidepressant-treated patients and implications of

- pharmacist adherence instructions for adherence improvement. *Patient Prefer Adher.* 6:863–869. <https://doi.org/10.2147/PPA.S36295>.
- Mishra, S., (2013). Adverse Drug Reaction Monitoring of Antidepressants in the Psychiatry Outpatients Department of a Tertiary Care Teaching Hospital. *J. Clin. Diagnostic Res.* 7(6), hal : 1131–1134.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, 348(9022), hal : 233–237.
- Pieter, H.Z. (2012). Pengantar Komunikasi dan Konseling dalam Praktik Kebidanan. Suatu Kajian Psikologi. Jakarta: Kencana Prenada Media Group.
- Porsolt R.D, Le Pinchon M, Jalfre M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatment. *nature.* 266: 730–732
- Puri A, Sivaraman A, Zhang W, Clark MR, Banga AK. (2017). Expanding the domain of drug delivery for HIV prevention: exploration of the transdermal route. *Crit Rev Ther Drug Carr Syst.* 34(6):551–587. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2017020147>.
- Ranade V. Drug delivery systems. 6. (1991). Transdermal drug delivery. *J Clin Pharmacol.* 31(5):401–460. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb01895.x>
- Sukmayati, A. (2017). Penetapan Kadar Nikotin dan Karakteristik Ekstrak Daun Tembakau (*Nicotiana tabacum L.*). *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*, 1(2)
- Solmi M, Miola A, Croatto G, et al. (2021). How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. *Braz J Psychiatry.* 43(00):189–202. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0935>
- Tizabi, Yousef et al. (1999). Antidepressant effects of nicotine in animal model of depression. *Psychopharmacology*, 142(2), 193–199. doi: 10.1007/s002130050879
- Valenta, C., & Auner, B. G. (2004). The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *In European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 58(2), hal: 279–289).
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and

meta-analysis. JAMA Psychiatry,
72(4), 334-341. [https://doi:
10.1001/jamapsychiatry.2014.2502](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502).

World Health Organization. (2017).
Depression And Other Common
Mental Disorders. Globalhealth
estimate.