

Pala; dari Obat Tradisional ke Obat Modern

Susana Elya Sudradjat

Staf Pengajar Bagian Farmasi, Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Krida Wacana (Ukrida), Jakarta, Indonesia
Alamat Korespondensi: susanasudrajat_09@yahoo.com

Abstrak

Pala merupakan tanaman asli dari Pulau Banda, Maluku, Indonesia. Biji pala biasanya digunakan sebagai rempah-rempah, dan minyak pala digunakan sebagai bahan pewangi dan obat-obatan. Pala sudah digunakan di Indonesia sebagai obat tradisional untuk mengobati susah tidur. Bentuk sediaan obat tradisional pala atau minyak pala biasanya digunakan dengan cara peroral atau inhalasi. Pemberian obat secara peroral atau inhalasi mempunyai banyak kekurangan, antara lain metabolisme obat dan dosis yang besar. Teknologi nano merupakan inovasi untuk meningkatkan potensi obat, dimana nanopartikel merupakan alat yang menarik untuk mengatasi kekurangan sifat-sifat minyak esensial. Sediaan obat dengan teknologi nano (etosom) yang diaplikasikan secara transdermal dapat meningkatkan bio-availabilitasnya sehingga meningkatkan efektivitas obat.

Kata kunci : minyak pala, miristisin, oral, inhalasi, etosom, transdermal.

Nutmeg; from Traditional to Modern Medicine

Abstract

Nutmeg is native to Banda Island, Moluccas, Indonesia. Nutmeg seeds are usually used as spices, and nutmeg oil is used as deodorizer and medicines. Nutmeg is used in Indonesia as a traditional medicine to treat insomnia. Nutmeg or nutmeg oil is usually used orally or by inhalation. Oral administration or inhalation have many disadvantages, including drug metabolism and large doses. Nanotechnology is an innovation to increase the potential of drugs, in which nanoparticles are able to overcome the drawbacks of essential oils. Drug preparations with nano technology (ethosome) applied transdermally can increase their bioavailability to improve the effectiveness of the drug.

Keywords: *nutmeg oil, myristicin, oral, inhalation. ethosome, transdermal.*

Pendahuluan

Tanaman pala (*Myristica fragrans*) berasal dari Pulau Banda, Indonesia. Bangsa Portugis menemukan pohon pala tersebut pada tahun 1512. Pada awalnya pohon pala ditanam di Maluku dan New Guinea kemudian menyebar ke Indonesia, India Barat, dan daerah tropis lainnya.¹ Pala sangat populer sebagai rempah-rempah dan efek terapinya. Pala mempunyai bau yang enak dan rasa hangat, biasa digunakan untuk menambah aroma pada makanan dan minuman.



Gambar 1 : Biji Pala

(sumber <https://id.wikipedia.org/wiki/Pala>)

Sudah lama biji pala (Gambar 1) digunakan sebagai obat diare, sariawan, dan insomnia. Pada abad pertengahan, pala digunakan sebagai obat lambung, stimulan, karminatif, kolik, menambah nafsu makan. Dalam kebudayaan Indonesia, pala tidak digunakan sebagai obat narkotik maupun untuk halusinasi.¹ Senyawa miristisin sering dikaitkan dengan intoksikasi dan halusinogenik, meskipun mekanisme senyawa ini masih dalam taraf penelitian. Intoksikasi terjadi pada manusia setelah mengonsumsi lima gram biji pala yang setara dengan 1-2 mg miristisin/kg berat badan.²

Kandungan Biji Pala

Tiga area dari tumbuhan *M. fragrans* yang menjadi perhatian adalah daun, fuli pala (helaian warna merah yang menyelimuti biji pala), dan biji pala. Daun mengandung 1,5% bahan hasil destilasi dari berat kering dimana komposisinya sama dengan biji pala.³ Fuli juga mengandung bahan hasil destilasi yang menyerupai biji pala (Gambar 2).



Gambar 2. Biji dan Fuli Pala

(sumber <https://id.wikipedia.org/wiki/Pala>)

Minyak pala diperoleh dengan cara penyulingan uap biji atau fuli pala, memiliki bau yang khas seperti keharuman bumbu rempah-rempah. Masyarakat pada umumnya memanfaatkan minyak pala sebagai obat gosok berbagai penyakit seperti rematik, sakit gigi, dan sebagainya. Di samping memiliki aroma yang khas dan cita rasa yang spesifik, saat ini telah diaplikasikan penggunaannya dalam farmasi untuk obat gangguan pencernaan, rematik, industri makanan dan minuman. Minyak pala bersama-sama dengan minyak permen (*peppermint oil*) digunakan sebagai penyegar pasta gigi.⁴

Kandungan senyawa minyak pala (Bogor) yang dianalisis dengan GCMS (*Gas chromatography -mass spectrophotometry*) dapat dilihat pada tabel 1.

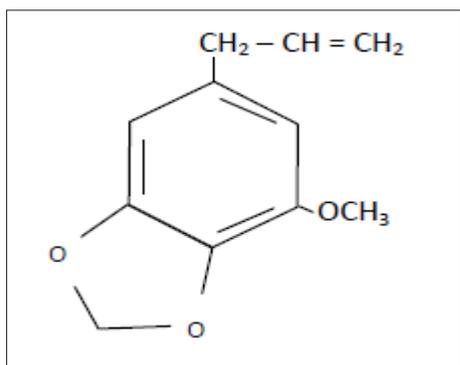
Miristisin

Miristisin (5-allyl-1-methoxy-2,3-methylenedioxybenzene) merupakan komponen utama dari minyak esensial biji atau fuli pala (*Myristica fragrans Houtt*) (Gambar 3). Peningkatan penggunaan miristisin sebagai halusinogen yang murah, sering menimbulkan kasus fatal karena keracunan. Miristisin juga ditemukan dalam tanaman wortel, seledri, parsley.^{6,7} Senyawa ini juga terdapat dalam merica hitam. Mutu minyak pala salah satunya ditentukan oleh kandungan miristisin karena memberikan aroma khas pada minyak pala. Miristisin merupakan turunan dari senyawa fenilpropanoid, berupa zat cair yang bening, tak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Baunya khas seperti rempah – rempah dan aromanya tajam serta mudah menguap. Miristisin dapat diisolasi dari minyak pala menggunakan destilasi terfraksi dengan vakum. Pada isolasi ini kadar miristisin ditingkatkan dari 12,93% menjadi senyawa tunggal miristisin dengan kadar 83.45%.⁵

Di Eropa, miristisin pada mulanya akan dimanfaatkan sebagai penghilang rasa sakit (analgesik). Namun rencana ini dibatalkan karena memiliki efek samping di antaranya pusing, mual, dan kehilangan keseimbangan.

Tabel 1. Kandungan Senyawa Minyak Pala.⁵

Senyawa	Kadar (%)
<i>Monoterpene hydrocarbons</i>	
<i>β-pinene</i>	0.50
<i>α-terpinene</i>	6.09
<i>p-cymene</i>	4.11
<i>dl-limonene</i>	4.73
<i>γ-terpinene</i>	4.05
<i>α-terpinolene</i>	9.77
<i>Oxides</i>	
<i>1,8-Cineole</i>	3.53
<i>Sesquiterpene hydrocarbons</i>	
<i>α-copaene</i>	1.05
<i>Caryophyllene</i>	0.55
<i>Aromatics</i>	
<i>Safrole</i>	1.94
<i>Eugenol</i>	0.33
<i>trans-Isoeugenol</i>	0.51
<i>Myristicin</i>	12.93
<i>Elemicin</i>	0.36
<i>Monoterpene alcohols</i>	
<i>D-fenchyl alcohol</i>	2.84
<i>Terpinene 1-ol</i>	4.35
<i>β-Terpineol</i>	2.42
<i>Isoborneol</i>	1.37
<i>4-terpineol</i>	10.77
<i>α-Terpineol</i>	15.42
<i>Esters</i>	
<i>Bornyl acetate</i>	0.31

**Gambar 3. Rumus Molekul Miristisin**

(sumber

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Myristicin>)**Miristisin untuk Sedatif**

Gangguan tidur merupakan masalah serius bagi orang dewasa, didunia. Masalah

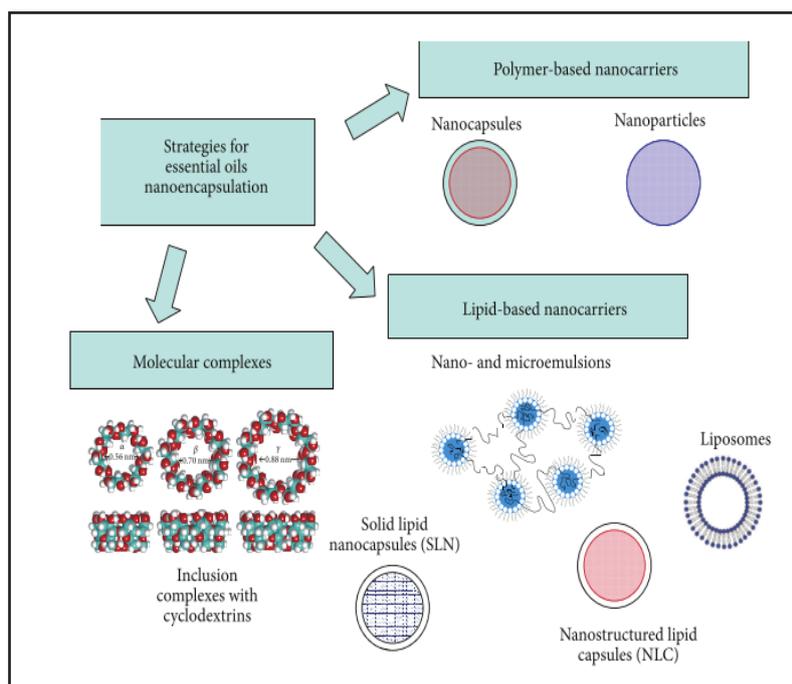
tidur umumnya diderita oleh pasien *Alzheimer*, *stroke*, kanker, dan gangguan kepala. Masalah gangguan tidur timbul karena perubahan dalam bagian otak tertentu dan neurotransmitter yang mengontrol tidur, atau obat-obat yang digunakan untuk mengontrol gejala penyakit lain. Pada percobaan uji efek lokomotor pada mencit dibandingkan dengan minyak lavender sebagai kontrol positif, ternyata minyak pala memunyai efek menurunkan lokomotor pada mencit lebih tinggi dibanding minyak lavender.⁸

Obat tidur sintetis seperti barbiturat dan karbamat sering menimbulkan efek samping seperti ketergantungan dan intoksikasi akut karena *overdosis*. Waktu paruh pentobarbital yang berkisar antara 18 sampai 48 jam dapat menimbulkan efek kumulatif.⁹ Untuk mengatasi efek samping obat sedatif sintetis, penelitian diarahkan pada pengembangan obat bahan alami yang aman dan efektif.

Miristisin merupakan bahan aktif dari ekstrak biji pala. Bentuk sediaan yang sudah dijual berupa kapsul yang berisi serbuk biji pala 500 mg, diminum sehari 1-2 kali untuk mengobati gangguan saluran cerna, sedatif, relaksan, dan antiinflamasi. Obat paten berupa inhalasi yang mengandung miristisin 50 µg per kali dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, juga menaikkan relaksasi, mengurangi rasa cemas dan stres.¹⁰ Efek sedatif pada mencit setelah diberikan ekstrak biji pala 500 mg/kg setara dengan pentobarbital 40 mg.¹¹

Bentuk Sediaan Obat Nanopartikel

Minyak esensial mempunyai potensi untuk memelihara dan promosi kesehatan. Penggunaannya untuk aplikasi eksternal, seperti gargarisma, obat cuci mulut atau inhalasi. Sifat minyak esensial mempunyai kelarutan dalam air dan kestabilan yang rendah, sangat cepat menguap dan efek samping pada waktu aplikasi pengobatan. Untuk mengatasi hal tersebut, sistem nanopartikel merupakan metoda yang menarik dan dapat meniadakan keterbatasan minyak esensial dengan cara meningkatkan kestabilan kimia terhadap air, cahaya, kelembaban, temperatur tinggi, faktor-faktor yang menyebabkan penguapan cepat dan degradasi bahan aktif (Gambar 4).



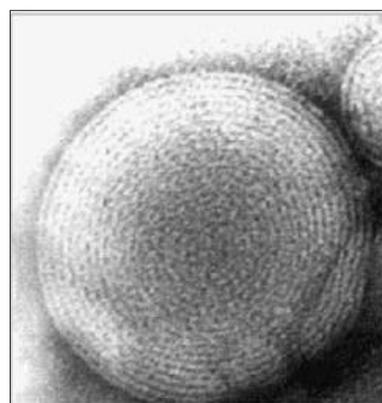
Gambar 4: Ilustrasi Skema Nanoenkapsulasi untuk Minyak Esensial ¹²

Nanoenkapsulasi minyak esensial dalam liposom, solid lipid nanopartikel, nano dan mikroemulsi dan polimer nanopartikel menjanjikan strategi untuk mengatasi keterbatasan minyak esensial, mengurangi dosis, dan meningkatkan keamanan bahan aktif.¹²

Sistim nanopartikel yang diaplikasikan pada kulit bertujuan untuk memfasilitasi penghantaran obat topikal maupun transdermal. Juga sistem ini menjanjikan pelepasan obat yang dapat diatur jumlah dan kecepatannya.

Etosom

Etosom merupakan sistem penghantaran obat berupa vesikel lipid yang terdiri atas fosfolipid, etanol konsentrasi tinggi (20-50%), dan air (Gambar 5). Etanol konsentrasi tinggi membentuk vesikel yang fleksibel, dimana etanol juga merupakan bahan peningkat penetrasi yang memberikan efek sinergis vesikel dan lipid dalam kulit.¹³ Kandungan etanol menyebabkan vesikel lebih fleksibel dan dapat berpenetrasi ke bagian kulit yang lebih dalam.



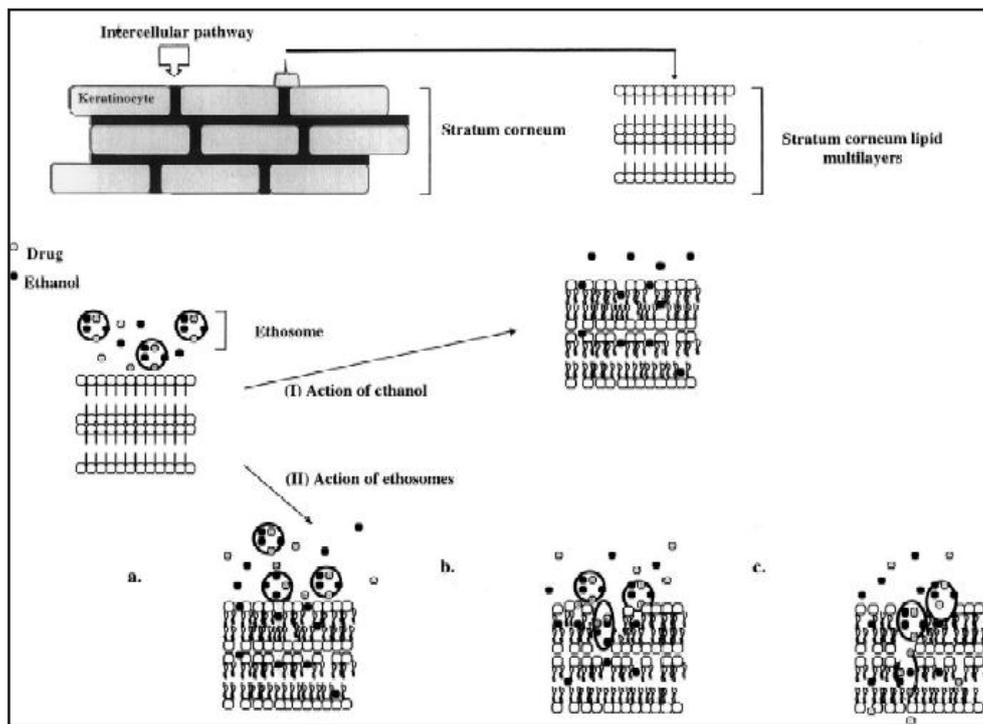
Gambar 5: Struktur Multilamelar Etosom ¹³

Ukuran vesikel etosom bisa lebih kecil dari 20 nm atau lebih dari 1.000 nm. Karena adanya bagian hidrofil dan lipofil, etosom dapat digunakan sebagai pembawa molekul hidrofil dan lipofil. Senyawa bioaktif yang dimasukkan ke dalam etosom dapat diproteksi terhadap degradasi dan enkapsulasi etosom dapat untuk meningkatkan kelarutan.

Penghantaran Obat oleh Sistem Etosom

Peningkatan permeasi obat melalui kulit oleh etosom disebabkan oleh efek fluiditas etanol pada lipid lapis ganda stratum korneum, dan kontribusi etosom dengan kulit dalam meningkatkan permeasi obat. Vesikel etosom yang tidak kaku dapat berpenetrasi ke

dalam lipid lapis ganda yang strukturnya terganggu, sehingga meningkatkan penghantaran obat ke lapisan kulit bagian dalam dan juga melalui kulit (Gambar 6).



Gambar 6: Penghantaran Obat oleh Sistem Etosom¹³

Vesikel tersebut berpenetrasi ke dalam lapis ganda stratum korneum yang mencair dan akhirnya berfusi dengan membran sel dalam lapisan kulit bagian dalam untuk melepaskan obatnya. *Patch* yang mengandung etosom testosteron berpenetrasi 80 kali lipat dibanding *patch* konvensional. Area di bawah kurva (AUC) dan kadar maksimal (C_{mak}) meningkat 2,2 dan 2,4 kali dibanding *patch* konvensional. Etosom mempunyai kemampuan tidak hanya untuk meningkatkan partisi obat ke dalam lapisan lipofil dalam kulit, tapi juga meningkatkan penghantaran obat transdermal. Penetrasi etosom miristisin melalui kulit tikus mempunyai kecepatan yang lebih tinggi dari sediaan miristisin yang tidak dibuat etosom.¹⁴

Kesimpulan

Minyak esensial seperti minyak pala mempunyai potensi untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan, seperti untuk mencegah dan mengobati penyakit. Minyak esensial mempunyai berbagai keterbatasan seperti kelarutan dalam air yang rendah, kurang stabil, dan mudah menguap. Teknologi nano merupakan inovasi untuk meningkatkan potensi obat dan penelitian kesehatan. Sediaan nanopartikel dapat mengatasi keterbatasan sifat-sifat minyak esensial dengan cara meningkatkan kestabilan terhadap suhu, cahaya, udara, dan kelembaban, sehingga penguapan dan degradasi bahan aktif dapat dicegah. Nanopartikel dapat meningkatkan kualitas bentuk sediaan obat seperti mengurangi bau yang menyengat, mengatur pelepasan obat, mengurangi efek toksik,

meningkatkan kelarutan bahan obat, meningkatkan bioavailabilitas, dan efisiensi obat.

Nano enkapsulasi dari minyak esensial dalam liposom, etosom, nanopartikel, dan nanoemulsi dapat mengatasi keterbatasan minyak esensial, mengurangi dosis dan meningkatkan keamanan dan kestabilan obat.

Daftar Pustaka

1. Barceloux D G. Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). Medical toxicology of natural substances: foods, fungi, medicinal herbs, toxic plants, and venomous animals. John Wiley & Sons, 2008. pp. 67-70.
2. Shulgin TA. (1966). Possible implication of myristicin as a psychotropic substance. *Nature*. (1966);210:380-4.
3. Zachariah TJ et al. Chemical composition of leaf oils of *Myristica beddomei* (King), *Myristica fragrans* (Houtt.) and *Myristica malabarica* (Lamk), *Journal of Spices and Aromatic Crops*. (2008);17(1): 10-5.
4. United States Patent Application Publication. Trivedi, et al. Oral compositions containing Extracts of *Myristica fragrans* and related methods. 2012/20244085 A1
5. Sudradjat SE, Timotius, Mun'im A, Anwar E. The isolation of myristicin from nutmeg oil by vacuum fractional distillation, *Journal of young pharmacist*. (2017).
6. Marongiu B, Piras A, Porcedda S, Tuveri E, & Maxia A. Comparative analysis of the oil and supercritical CO2 extract of *Ridolfia segetum* (L.) Moris. *Natural Product Research*. (2007); 21(5): 412-7.
7. Santos PAG, Figueiredo AC, Lourenço PML, Barroso G, Luis G, Oliveira MM, Scheffer JJC. Hairy root cultures of *Anethum graveolens* (dill): establishment, growth, time-course study of their essential oil and its comparison with parent plant oils, (dill). *Biotechnology Letters*. (2002); 24(12):1031-6.
8. Muchtaridi, Subarnas A, Apriyantono A, & Mustarichie R. (2010). Identification of compounds in the essential oil of nutmeg seeds (*Myristica fragrans* Houtt.) that inhibit locomotor activity in mice. *International Journal of Molecular Sciences*. (2010).11(11), 4771-81
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 12th ed. Mc Graw Hill. 2010.
10. United States Patent. Warren, et al. Method of Causing the reduction of physiological and/or subjective reactivity to stress in humans being subjected to stress conditions. (1987). Patent No: 4,670,463 Date of Patent: Jun.2, 1987.
11. United States Patent. Natural Sedative Composition Process for Obtaining The Same and Pharmaceutical Formulations. Patent No.: US7, 435, 430 B2, & Date of patent: Oct. 14, 2008.
12. Bilia AR, Guccione C, Isacchi B, Righeschi C, Firenzuoli F, & Bergonzi MC. Essential oils loaded in nanosystems: A Developing strategy for a successful therapeutic approach, evidence-based complementary and alternative medicine. 2014; 1-14
13. Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M. (2000) Ethosomes-Novel vesicular carriers for enhanced delivery: Characterization and skin penetration properties. *Journal of Controlled Release*. (2000); 65(3): 403-18.
14. Sudradjat SE, Timotius KH, Mun'im A, Anwar E. The use of ethosomal gel of myristicin as transdermal drug delivery: A myristicin case. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*