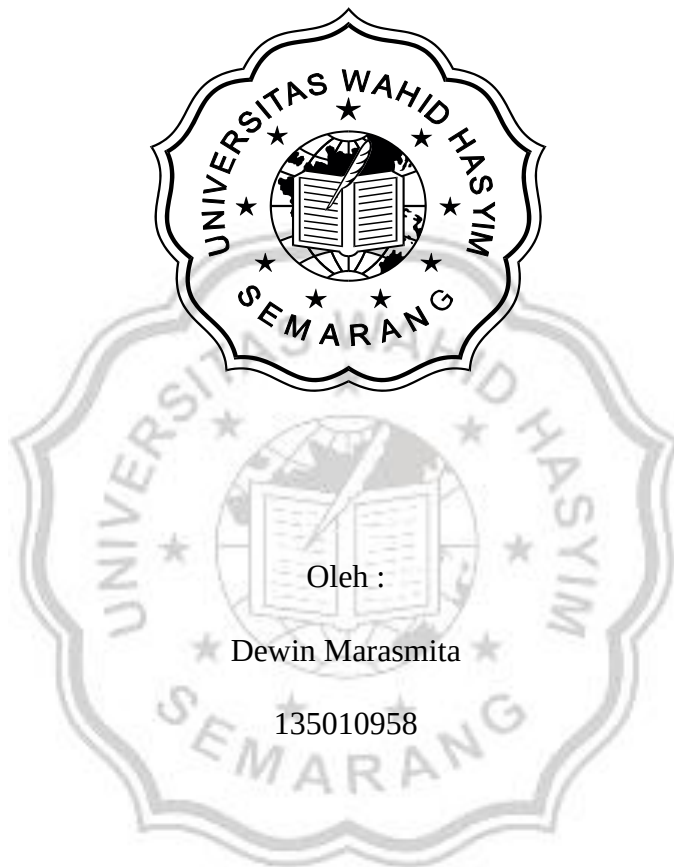


**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM
HCI DENGAN VARIASI PENINGKAT PENETRASI ISOPROPIL
MIRISTAT PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

SKRIPSI



Oleh :

Dewin Marasmita

135010958

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG
2017**

**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM
HCI DENGAN VARIASI PENINGKAT PENETRASI ISOPROPIL
MIRISTAT PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat

dalam mencapai derajat Sarjana Farmasi

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Wahid Hasyim Semarang



Oleh :

Dewin Marasmita

135010958

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM
HCl DENGAN VARIASI PENINGKAT PENETRASI ISOPROPIL
MIRISTAT PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

Oleh :
Dewin Marasmita
135010958

**Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim
Pada tanggal : 4 September 2017**

Pembimbing,



Yulias Ninik W., M.Si., Apt.

Mengetahui :
Fakultas Farmasi
Universitas Wahid Hasyim

Dekan,

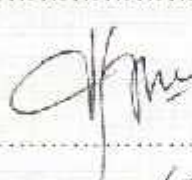

Agnes Budiarti, S.F., M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Yance Anas, M.Sc., Apt.


(.....)

2. Elya Zulfa, M.Sc., Apt.


(.....)

3. Yulias Ninik W., M.Si., Apt.


(.....)

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dewin Marasmita

NIM : 135010958

Judul Skripsi : Efektivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl
dengan Variasi Peningkat Penetrasi Isopropil Miristat pada
Tikus jantan Galur Wistar.

Dengan ini, menyatakan bahwa dalam skripsi saya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi. Sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis, diacu dalam naskah skripsi saya, dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 4 September 2017



Dewin Marasmita

HALAMAN MOTTO DAN PERSEMBAHAN

Man Jadda Wa Jadda

“ Siapa yang bersungguh-sungguh akan berhasil”

*“ Sesungguhnya jika kalian bersyukur, pasti akanaku tambah nikmat
kepadamu, tapi bila kalian kufur akan nikmatku,
maka sesungguhnya adzabku sangat pedih”*

(QS Ibrahim : 7)

Skripsi ini kupersembahkan untuk :

- 1. Kedua orangtuaku Bapak Suwahyo dan Ibu Sugiarti atas kasih sayang,
doa, nasihat sertadukungan materiil yang beliau berikan
sehinggampubagi saya dalam menyelesaikan skripsi ini.*
- 2. Adik saya dan keluarga besar yang selalu memberikan semangat untuk
menyelesaikan skripsi ini.*
- 3. Almamaterku yang tercinta.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Efektivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl dengan Variasi Peningkat Penetrasi Isopropil Miristat pada Tikus Jantan Galur Wistar” disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.

Penulis menyadari tanpa bantuan dari berbagai pihak, sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Aqnes Budiarti, SF., M.Sc., Apt selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.
2. Ibu Yulias Ninik W., M.Si., Apt selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu dan pemikirannya dalam membimbing selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Yance Anas, M.Sc., Apt dan Ibu Elya Zulfa, M.Sc., Apt selaku dosen penguji atas saran dan masukan selama penyusunan skripsi.
4. Semua staf dan dosen Fakultas Farmasi, atas bantuan dan bimbingannya selama mengikuti perkuliahan.
5. Kepala Laboratorium serta petugas Laboran di Laboratorium Farmasi Fisika dan Farmakologi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang banyak membantu dalam menyediakan alat-alat yang diperlukan dalam penelitian.

6. Teman seperjuangan di penelitian Yusrina Ulya, Ulfa Risalatul M., dan Fitria Dwi Kurniawati yang membantu dan selalu bekerja sama selama penelitian.
7. Uli Naziah dan Kiki Sani Untari yang telah banyak membantu dalam penelitian.
8. Rauhana Mubariroh, Lina Sharfina, dan Rofika Nurul yang selalu memberikan semangat dalam melaksanakan penelitian ini.
9. Semua pihak yang telah memberikan kontribusinya dalam membantu pelaksanaan penelitian.

Semoga segala bantuan yang telah diberikan dapat menjadi amalan yang akan mendapatkan balasan dari Allah SWT. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi berbagai pihak.

Semarang, 4 September 2017



Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
E. Tinjauan Pustaka	3
1. Hipertensi	3
2. Diltiazem HCl	7
3. Anatomi dan fisiologi kulit	8
4. Sistem penghantaran obat transdermal.....	9

5. Komponen film transdermal	12
6. Hewan uji untuk penelitian aktivitas antihipertensi	13
7. CODA <i>non invasive blood pressure</i>	15
8. Monografi bahan	17
F. Landasan Teori.....	20
G. Hipotesis.....	21
BAB II. METODE PENELITIAN.....	22
A. Desain dan Variabel Penelitian	22
B. Bahan dan Alat yang digunakan.....	23
1. Bahan penelitian	23
2. Alat penelitian	23
C. Hewan uji	23
D. Tahapan Penelitian	24
1. Pembuatan dapar fosfat pH 7,4	24
2. Penentuan panjang gelombang maksimal diltiazem HCl	24
3. Penentuan kurva baku.....	24
4. Pembuatan film transdermal diltiazem HCl	25
5. Uji kandungan zat aktif dalam film transdermal diltiazem HCl....	26
6. Uji aktivitas antihipertensi film transdermal diltiazem HCl.....	26
E. Analisis Data	29
BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
A. Kandungan Zat Aktif dalam Film Transdermal Diltiazem HCl.....	30
B. Induksi Tikus Hipertensi	31

C. Aktivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl dengan Variasi Peningkat Penetrasi Isopropil Miristat pada Tikus Jantan Galur Wistar	33
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN	38
A. Kesimpulan.....	38
B. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN.....	42



DAFTAR TABEL

Tabel I.	Klasifikasi Hipertensi Menurut American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension.....	4
Tabel II.	Formula Film Transdermal Diltiazem HCl	25
Tabel III.	Formula Film Transdermal Tanpa Diltiazem HCl.....	25
Tabel IV.	Persen Kadar Diltiazem HCl dari Nilai Kadar Diltiazem HCl teoritis	30
Tabel V.	Rata-rata Tekanan Darah Tikus Wistar Kelompok Sebelum dan setelah Induksi NaCl 3 gram/kgBB	33
Tabel VI.	Penurunan Tekanan Darah Sistolik Setelah 1 Jam Pemberian sediaan Uji.....	37
Tabel VII.	Penurunan Tekanan Darah Diastolik Setelah 1 Jam Pemberian sediaan Uji.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur kimia diltiazem HCl	7
Gambar 2.	Anatomi kulit.....	9
Gambar 3.	Rute penetrasi sediaan transdermal	12
Gambar 4.	Struktur ikatan kimia <i>polyvinyl alcohol</i>	17
Gambar 5.	Struktur kimia etil selulosa.....	18
Gambar 6.	Struktur kimia isopropil miristat	18
Gambar 7.	Struktur kimia propilenglikol	19
Gambar 8.	Struktur kimia alkohol.....	19
Gambar 9.	Skema penyiapan hewan uji.....	27
Gambar 10.	Skema pengujian antihipertensi	28
Gambar 11.	Rata-rata tekanan darah sistolik sebelum dan setelah 1 jam pemberian sediaan uji.....	34
Gambar 12.	Rata-rata tekanan darah diastolik sebelum dan setelah 1 jam pemberian sediaan uji.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat keterangan kesehatan hewan dan pengiriman ternak	42
Lampiran 2.	Surat keterangan telah melakukan Penelitian di Laboratorium Farmakologi dan Farmasi klinik Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.....	43
Lampiran 3.	Surat keterangan telah melakukan penelitian di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.....	44
Lampiran 4.	Sertifikat analisis diltiazem HCl.....	45
Lampiran 5.	Data panjang gelombang maksimal diltiazem HCl	46
Lampiran 6.	Data kurva baku diltiazem HCl	47
Lampiran 7.	Perhitungan pembuatan dapar fosfat pH 7,4	48
Lampiran 8.	Perhitungan konversi dosis manusia ke tikus	48
Lampiran 9.	Formula film transdermal diltiazem HCl	49
Lampiran 10.	Perhitungan kandungan zat aktif dalam film transdermal diltiazem HCl.....	52
Lampiran 11.	Contoh perhitungan luas film yang harus dipotong sesuai berat badan tikus	58
Lampiran 12.	Data hasil uji kandungan zat aktif diltiazem HCl.....	60
Lampiran 13.	Data berat badan tikus	61
Lampiran 14.	Data tekanan darah tikus sebelum dan setelah 14 hari induksi NaCl 3 gram/kgBB.....	63

Lampiran 15. Contoh data hasil pengukuran tekanan darah pada alat CODA ...	64
Lampiran 16. Data tekanan darah sistolik sebelum dan setelah 1 pemberian sediaan uji.....	66
Lampiran 17. Data tekanan darah diastolik sebelum dan setelah 1 pemberian sediaan uji	67
Lampiran 18. Data hasil penurunan tekanan darah sistolik	68
Lampiran 19. Data hasil penurunan tekanan darah diastolik	68
Lampiran 20. Hasil statistik tekanan darah sistolik induksi tikus hipertensi	69
Lampiran 21. Hasil statistik tekanan darah diastolik induksi tikus hipertensi	71
Lampiran 22. Hasil statistik tekanan darah sistolik sebelum dan setelah 1 jam pemberian sediaan uji.....	73
Lampiran 23. Hasil statistik tekanan darah diastolik sebelum dan setelah 1 jam pemberian sediaan uji.....	75
Lampiran 24. Dokumentasi proses perlakuan pada tikus jantan galur Wistar	78

INTISARI

Diltiazem HCl merupakan antihipertensi golongan CCB yang mempunyai bioavailabilitas absolut berkisar 30%-40% pada pemakaian oral sehingga dikembangkan sediaan transdermal untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Formulasi sediaan transdermal diltiazem HCl dengan variasi peningkat penetrasi isopropil miristat dapat memberikan permeasi obat melewati kulit secara *in vitro*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antihipertensi film transdermal diltiazem HCl dengan variasi peningkat penetrasi isopropil miristat pada tikus jantan galur Wistar.

Film transdermal diltiazem HCl dibuat sebanyak 3 formula, kemudian diuji kandungan zat aktifnya dan diuji efektivitasnya sebagai antihipertensi. Subyek uji adalah 30 ekor tikus jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok normal, kontrol hipertensi, kontrol negatif, kelompok uji FI IPM 10,46%, FII IPM 13,97%, dan FIII IPM 17,48%. Semua kelompok diinduksi NaCl 3g/kgBB (p.o) selama 14 hari, kecuali kelompok normal. Tekanan darah tikus diukur dengan alat CODA *Non Invasive Blood Pressure*. Data tekanan darah sistolik, diastolik sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok dianalisis menggunakan statistik yaitu uji t berpasangan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa FII IPM 13,97% mampu dan efektif menurunkan tekanan darah sistolik, sedangkan FIII IPM 17,48% mampu dan efektif menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Formula yang paling efektif sebagai antihipertensi adalah FIII IPM 17,48%.

Kata kunci : Film transdermal, Diltiazem HCl, Isopropil miristat, CODA non invasive blood pressure.

ABSTRACT

Diltiazem HCl is a CCB-type antihypertensive that has an absolute bioavailability of 30%-40% in oral administration, so its developed be transdermal preparations to improve its bioavailability. Transdermal film of diltiazem HCl with variation isopropyl myristate as penetration enhancers may provide drug permeation through the skin in vitro. This study aims to determine the effectiveness of transdermal film diltiazem HCl with variation isopropyl myristate in male rats Wistar.

Transdermal film of diltiazem HCl were made in 3 formulas, then tested the active drug content and tested its effectiveness as antihypertensive. The test subjects were 30 male Wistar strain rats divided into 6 groups, they are normal group, hypertension control, negative control, FI IPM 10,46%, FII IPM 13,97%, and FIII IPM 17,48%. All groups induced NaCl 3g / kgBB (p.o) for 14 days, except the normal group. The rat blood pressure was measured by CODA Non Invasive Blood Pressure. Data on systolic blood pressure, diastolic before and after treatment in each group were analyzed using statistic paired sample t test.

The results showed that FII IPM 13,97% was able and effective to decreased systolic blood pressure, and FIII IPM 17,48% was able and effective to decreased systolic and diastolic blood pressure. The most effective formula as antihypertensive is FIII IPM 17,48%.

Keyword : Transdermal film, Diltiazem HCl, Isopropyl miristate, CODA non invasive blood pressure.