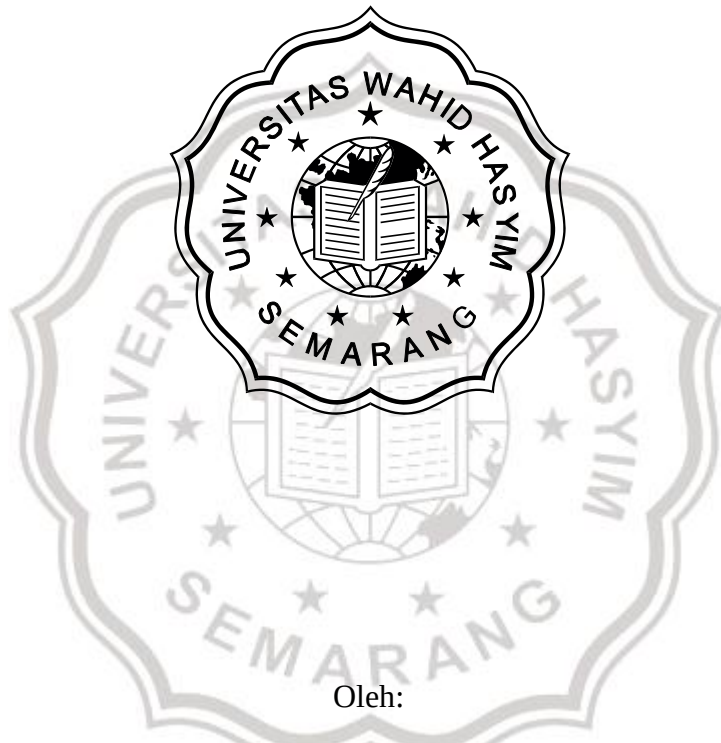


**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM  
HCI MENGGUNAKAN POLIMER POLIVINIL ALKOHOL DAN ETIL  
SELULOSA (5:5) DENGAN VARIASI PENINGKAT PENETRASI PEG 400  
PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

**SKRIPSI**



Oleh:

Fitria Dwi Kurniawati

135010955

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS WAHID HASYIM  
SEMARANG**

**2017**

**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM  
HCI MENGGUNAKAN POLIMER POLIVINIL ALKOHOL DAN ETIL  
SELULOSA (5:5) DENGAN VARIASI PENINGKAT PENETRASI PEG 400  
PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat  
dalam mencapai derajat Sarjana Farmasi  
Program Studi Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi  
Universitas Wahid Hasyim  
Semarang**



Oleh:

Fitria Dwi Kurniawati

135010955

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS WAHID HASYIM  
SEMARANG**

**2017**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM  
HCI MENGGUNAKAN POLIMER POLIVINIL ALKOHOL DAN ETIL  
SELULOSA (5:5) DENGAN VARIASI PENINGKAT PENETRASI PEG 400  
PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

Oleh :  
Fitria Dwi Kurniawati  
135010955

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  
Semarang



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

Penguji :

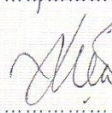
1. Yance Anas, M.Sc., Apt.

  
(.....)

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

  
(.....)

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

  
(.....)

## **SURAT PERNYATAAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fitria Dwi Kurniawati

NIM : 135010955

Judul Skripsi : Efektivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl  
Menggunakan Polimer Polivinil Alkohol dan Etil Selulosa  
(5:5) dengan Variasi Peningkat Penetrasi PEG 400 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



Fitria Dwi Kurniawati

## HALAMAN MOTTO DAN PERSEMBAHAN

### MOTTO

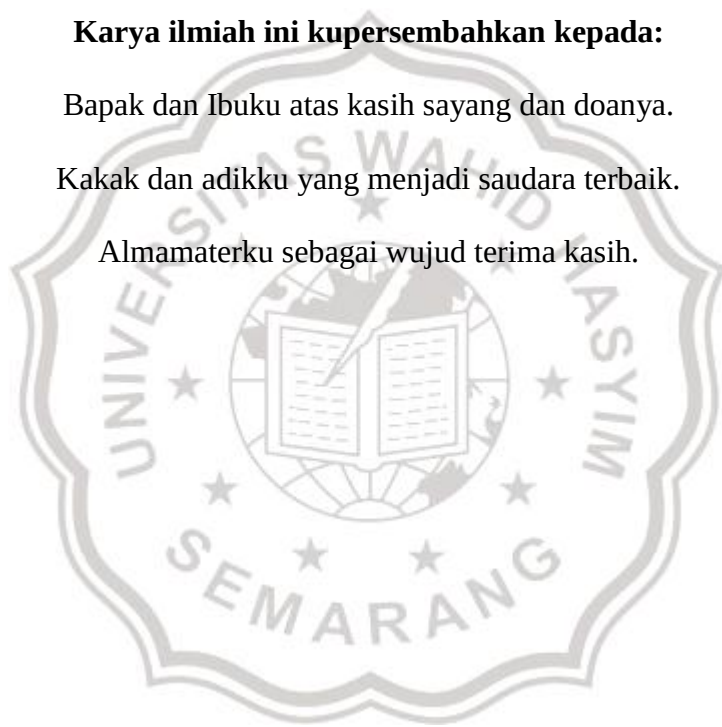
*Seseorang yang optimis akan melihat adanya kesempatan dalam setiap malapetaka, sedangkan orang pesimis melihat malapetaka dalam setiap kesempatan*  
*Nabi Muhammad SAW*

**Karya ilmiah ini kupersembahkan kepada:**

Bapak dan Ibu atas kasih sayang dan doanya.

Kakak dan adikku yang menjadi saudara terbaik.

Almamaterku sebagai wujud terima kasih.





## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang karena telah memberikan nikmat iman dan nikmat ilmu sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul *“Efektivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCL Menggunakan Polimer Polivinil Alkohol dan Etil Selulosa (5:5) dengan Variasi Peningkat Penetrasi PEG 400 pada Tikus Jantan Galur Wistar”* ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penulis menyadari tanpa bantuan, dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, dengan segenap kerendahan penulis mengucapkan 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 segala saran dan masukan selama penyusunan skripsi.
4. Pimpinan dan staf di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Klinik Universitas Wahid Hasyim Semarang yang banyak membantu dalam penelitian.
5. Dosen-dosen Fakultas Farmasi, terima kasih atas bantuan dan bimbingannya selama mengikuti perkuliahan.

6. Teman seperjuangan di penelitian Ulfa Risalatul Mukaromah, Yusrina Ulya dan Dewin Marasmita yang sangat membantu dan bekerja sama selama penelitian.
7. Teman-teman angkatan 2013 Fakultas Farmasi UNWAHAS atas kebersamaannya selama perkuliahan.
8. Semua pihak yang tidak mungkin disebutkan satu persatu yang telah memberikan kontribusinya dalam membantu pelaksanaan penelitian ini.

Semoga segala bantuan yang telah diberikan 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  |
|-----------------------------------------------|----------|
| 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      |
| <i>ABSTRACT</i> .....                         | xv       |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>                | <b>1</b> |
| A. Latar Belakang Masalah .....               | 1        |
| B. Perumusan Masalah .....                    | 3        |
| C. Tujuan Penelitian .....                    | 4        |
| D. Manfaat Penelitian .....                   | 4        |
| E. Tinjauan Pustaka .....                     | 4        |
| 1. Hipertensi .....                           | 4        |
| 2. Diltiazem HCl.....                         | 8        |
| 3. Anatomi fisiologi kulit.....               | 9        |
| 4. Sistem penghantaran obat transdermal ..... | 11       |



|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5. Tikus sebagai hewan uji untuk penelitian khasiat antihipertensi ..... | 14        |
| 6. Metode <i>non invasive blood pressure</i> .....                       | 15        |
| 7. Monografi bahan.....                                                  | 16        |
| F. Landasan Teori .....                                                  | 19        |
| G. Hipotesis .....                                                       | 20        |
| <b>BAB II. METODE PENELITIAN .....</b>                                   | <b>21</b> |
| A. Desain dan Variabel Penelitian .....                                  | 21        |
| 1. Desain Penelitian .....                                               | 21        |
| 2. Variabel Penelitian.....                                              | 21        |
| B. Bahan dan Alat Penelitian.....                                        | 22        |
| 1. Bahan Penelitian .....                                                | 22        |
| 2. Alat Penelitian.....                                                  | 22        |
| C. Hewan Uji .....                                                       | 22        |
| D. Tahapan Penelitian.....                                               | 23        |
| 1. Pembuatan dapar fosfat pH 7,4.....                                    | 23        |
| 2. Penentuan panjang gelombang maksimum diltiazem HCl.....               | 23        |
| 3. Penentuan kurva baku diltiazem HCl .....                              | 23        |
| 4. Pembuatan film transdermal diltiazem HCl.....                         | 24        |
| 5. Uji kandungan zat aktif dalam film transdermal diltiazem HCl.....     | 25        |

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 6. Uji aktivitas antihipertensi film transdermal diltiazem      |           |
| HCl.....                                                        | 26        |
| E. Analisis Data.....                                           | 29        |
| <b>BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>            | <b>32</b> |
| A. Hasil Uji Kandungan Zat Aktif Film Transdermal Diltiazem     |           |
| HCl.....                                                        | 32        |
| B. Induksi Tikus Hipertensi.....                                | 33        |
| C. Aktivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl..... | 35        |
| <b>BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>                        | <b>40</b> |
| A. Kesimpulan .....                                             | 40        |
| B. Saran .....                                                  | 40        |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                            | 41        |
| LAMPIRAN.....                                                   | 45        |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                                                               | Halaman |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Tabel I.    Klasifikasi Tekanan Darah Menurut <i>American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension</i> 2013..... | 5       |
| Tabel II.    Formula Film Transdermal Diltiazem HCl .....                                                                                     | 24      |
| Tabel III.   Formula Film Transdermal tanpa Diltiazem HCl .....                                                                               | 24      |
| Tabel IV.    Persentase Kadar Film Transdermal Diltiazem HCl dari Nilai Kadar Zat Aktif Teoritis.....                                         | 32      |
| Tabel V.    Rata – rata Tekanan Darah Induksi Tikus Hipertensi .....                                                                          | 34      |
| Tabel V.    Data Penurunan Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik .....                                                                         | 38      |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                                                       | Halaman |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Gambar 1. Struktur kimia diltiazem HCl .....                                                                                                          | 8       |
| Gambar 2. Struktur kulit manusia .....                                                                                                                | 9       |
| Gambar 3. Struktur kimia polivinil alkohol .....                                                                                                      | 17      |
| Gambar 4. Struktur kimia etil sesulosa .....                                                                                                          | 17      |
| Gambar 5. Struktur kimia polyetilen glikol 400 .....                                                                                                  | 17      |
| Gambar 6. Struktur kimia propilenglikol .....                                                                                                         | 18      |
| Gambar 7. Struktur kimia etanol .....                                                                                                                 | 19      |
| Gambar 8. Skema induksi tikus hipertensi .....                                                                                                        | 27      |
| Gambar 9. Skema uji aktivitas antihipertensi film transdermal diltiazem<br>HCl .....                                                                  | 28      |
| Gambar 10. Rata-rata tekanan darah sistolik tikus jantan galur Wistar<br>sebelum dan setelah 1 jam pemberian film transdermal<br>diltiazem HCl .....  | 36      |
| Gambar 11. Rata-rata tekanan darah diastolik tikus jantan galur Wistar<br>sebelum dan setelah 1 jam pemberian film transdermal<br>diltiazem HCl ..... | 37      |

## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                                                                                                                                      | <b>Halaman</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Lampiran 1. Surat Keterangan telah Melakukan Penelitian di Laboratorium<br>Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim<br>Semarang.....                    | 46             |
| Lampiran 2. Surat Keterangan telah Melakukan Penelitian di Laboratorium<br>Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas<br>Wahid Hasyim Semarang..... | 47             |
| Lampiran 3. Surat Keterangan Tikus Jantan Galur Wistar .....                                                                                                         | 48             |
| Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Diltiazem Hidroklorida .....                                                                                              | 49             |
| Lampiran 5. Data Panjang Gelombang Maksimum Diltiazem HCl.....                                                                                                       | 50             |
| Lampiran 6. Data Kurva Baku Diltiazem HCl.....                                                                                                                       | 51             |
| Lampiran 7. Perhitungan Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4.....                                                                                                           | 52             |
| Lampiran 7. Perhitungan Konversi Dosis .....                                                                                                                         | 52             |
| Lampiran 7. Perhitungan Luas Film.....                                                                                                                               | 52             |
| Lampiran 8. Formulasi Film Transdermal Diltiazem HCl.....                                                                                                            | 53             |
| Lampiran 9. Contoh Perhitungan Kandungan Zat Aktif Diltiazem HCl.....                                                                                                | 55             |
| Lampiran 10. Data Hasil Uji Kandungan Zat Aktif Diltiazem HCl .....                                                                                                  | 60             |
| Lampiran 11. Contoh Bobot Tikus untuk Pemberian induksi NaCl 3 g/KgBB<br>pada Pembuatan Tikus Hipertensi.....                                                        | 61             |
| Lampiran 12. Contoh Perhitungan Volume Pemberiaan Sediaan NaCl<br>3 g/KgBB Pembuatan Tikus Hipertensi.....                                                           | 62             |

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 13. Contoh Data Bobot Tikus dan Perhitungan Pemotongan Film    |    |
| Transdermal Diltiazem HCl .....                                         | 63 |
| Lampiran 14. Data Tekanan Darah Sebelum dan Setelah Diinduksi           |    |
| NaCl .....                                                              | 65 |
| Lampiran 15. Data Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Setelah            |    |
| Perlakuan .....                                                         | 66 |
| Lampiran 16. Data Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Setelah           |    |
| Perlakuan .....                                                         | 67 |
| Lampiran 17. Contoh Data Hasil Pengukuran Tekanan Darah pada Alat       |    |
| CODA.....                                                               | 68 |
| Lampiran 18. Hasil Uji Statistik T Berpasangan dan Wilcoxon Tekanan     |    |
| Darah Sistolik Sebelum dan Setelah Diinduksi NaCl .....                 | 70 |
| Lampiran 19. Hasil Uji Statistik T Berpasangan dan Wilcoxon Tekanan     |    |
| Darah Diastolik Sebelum dan Setelah Diinduksi NaCl .....                | 72 |
| Lampiran 20. Hasil Uji Statistik T Berpasangan dan Wilcoxon Tekanan     |    |
| Darah Sistolik Sebelum dan Setelah Perlakuan.....                       | 74 |
| Lampiran 21. Hasil Uji Statistik T Berpasangan dan Wilcoxon Tekanan     |    |
| Darah Diastolik Sebelum dan Setelah Perlakuan .....                     | 76 |
| Lampiran 22. Hasil Uji Statistik Kruskal Wallis Penurunan Tekanan Darah |    |
| Sistolik .....                                                          | 78 |
| Lampiran 23. Hasil Uji Statistik Kruskal Wallis Penurunan Tekanan Darah |    |
| Diastolik .....                                                         | 79 |
| Lampiran 24. Dokumentasi .....                                          | 80 |



## INTISARI

Diltiazem hidroklorida merupakan obat antihipertensi dengan bioavailabilitas 40% pada pemakaian oral, sehingga dikembangkan dalam sediaan transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antihipertensi film transdermal diltiazem HCl menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) dengan variasi peningkat penetrasi PEG 400 (FI PEG 400 10,46%, FII PEG 400 13,97%, FIII PEG 400 17,48%) pada tikus jantan galur Wistar.

Penelitian ini menggunakan *pre and post test control group design*. Subyek uji adalah 30 ekor tikus jantan galur Wistar dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok normal yang diberi air minum biasa, kelompok kontrol hipertensi diinduksi NaCl 3 g/KgBB, kelompok kontrol negatif diinduksi NaCl 3 g/KgBB dan diberi film transdermal tanpa obat, kelompok uji FI, FII dan FIII diinduksi NaCl 3 g/KgBB dan diberi film transdermal diltiazem HCl. Pengukuran tekanan darah menggunakan metode *non invasive blood pressure* dengan alat CODA. Penurunan tekanan darah setelah pemberian film transdermal diltiazem HCl dianalisis dengan uji statistik Kruskal Wallis dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan, bahwa film transdermal diltiazem HCl menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) dengan variasi peningkat penetrasi PEG 400 mampu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus dan efektif sebagai antihipertensi. Penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus akibat perlakuan ketiga formula film transdermal diltiazem hidroklorida tidak berbeda bermakna.

**Kata kunci : Antihipertensi, Diltiazem HCl, Film Transdermal, Metode Non Invasive, PEG 400**

## ABSTRACT

Diltiazem hydrochloride is an antihypertensive drug with 40% bioavailability on oral administration, so it is developed in transdermal preparations. This study aims to determine the effectiveness of antihypertensive transdermal film diltiazem HCl used polyvinyl alcohol and ethyl cellulose polymer (5:5) with variation of PEG 400 penetration enhancers (FI PEG 400 10.46%, FII PEG 400 13.97%, FIII PEG 400 17.48%) in male rats Wistar strain.

This research used pre and post test control group design. The test subjects were 30 male Wistar strain rats divided into 6 groups. Normal group given ordinary drinking water, control group of induced hypertension NaCl 3 g /Kg Weight, negative control group induced NaCl 3 g / KgWeight and given transdermal film without drugs, FI, FII and FIII test group induced NaCl 3 g / KgWeight and given the film transdermal diltiazem HCl. Blood pressure measurement used non invasive blood pressure method with CODA tool. The decrease in blood pressure after transdermal film delivery of diltiazem HCl was analyzed by Kruskal Wallis statistic test with 95% confidence level.

The results showed that diltiazem HCl transdermal films used polymer polyvinyl alcohol and ethyl cellulose (5:5) with a variation of penetration enhancers PEG 400 can lower systolic and diastolic blood pressure of rats and effective as an antihypertensive. The decrease in systolic and diastolic blood of mice due to the treatment of the three transdermal film formulas diltiazem hydrochloride did not differ significantly.

**Keywords: Antihypertensive, Diltiazem HCl, Non Invasive Method, PEG 400, Transdermal Films.**