

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Hipertensi dikenal secara luas sebagai penyakit kardiovaskular, yang akan terus meningkat seiring dengan pertumbuhan penduduk yang sangat pesat. Pengobatan hipertensi sangat mudah. Namun, apabila penyakit ini tidak diobati akan menimbulkan komplikasi seperti stroke, penyakit jantung, pembuluh darah, dan gangguan ginjal yang akhirnya dapat mengakibatkan cacat maupun kematian (Depkes RI, 2006).

Pengobatan yang diberikan secara oral telah banyak diterima oleh dokter maupun pasien, tetapi mempunyai banyak kelemahan diantaranya, seperti mengalami degradasi oleh enzim-enzim di gastrointestinal, mengalami metabolisme lintas pertama oleh hati dan memiliki waktu paruh pendek. Rute penghantaran transdermal menjadi alternatif untuk menghindari masalah spesifik yang diberikan oleh sediaan obat secara oral (Ansel dkk., 2011).

Diltiazem hidroklorida adalah obat golongan *calcium channel blocker* yang berkhasiat untuk pengobatan hipertensi. Diltiazem hidroklorida mengalami metabolisme hepatic yang luas, sehingga bioavailabilitas oral diltiazem hidroklorida adalah sekitar 40%, dengan waktu paruh eliminasi berkisar antara 3-4,5 jam (Lacy dkk., 2009). Dosis diltiazem HCl dalam sediaan transdermal untuk manusia adalah 25% dari jumlah polimer yang digunakan (Limpongsa dan Umprayn, 2008).

Tipe film transdermal yang banyak digunakan adalah sistem matriks, yaitu obat terdispersi dalam matriks polimer (Dhiman dkk., 2011). Beberapa polimer yang digunakan dalam sediaan film adalah polimer hidrofobik dan polimer hidrofilik. Polimer hidrofobik akan memperlambat laju pelepasan obat, sedangkan polimer hidrofilik dapat meningkatkan permeabilitas film sehingga difusi obat akan berjalan cepat (Jinghua dkk., 2011).

Selain polimer pembawa, film transdermal memerlukan adanya peningkat penetrasi yang merupakan senyawa yang memiliki kemampuan menurunkan sifat penghalang dari stratum korneum (Greve dkk., 2008). Peningkat penetrasi bertujuan untuk meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga efek terapi obat dapat dicapai semaksimal mungkin (Dhiman dkk., 2011). PEG 400 merupakan peningkat penetrasi yang dapat meningkatkan permeabilitas dan absorpsi obat ke stratum korneum, dengan cara terikat pada kepala polar dari lipid (Pandey dkk., 2014).

Secara *in vitro*, film transdermal diltiazem HCl kombinasi polimer etil selulosa : polivinil pirolidon pada rasio 8 : 2 mampu berpenetrasi melewati kulit, dan secara *in vivo* menunjukkan permeasi kulit selama 24 jam, dengan bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan pemberian secara oral (Limpongsa dan Umprayn, 2008). Film transdermal diltiazem HCl dengan polimer polivinil alkohol (PVA) memberikan profil pelepasan obat secara *in vitro* dan permeasi kulit secara *ex vivo* yang lebih baik daripada formulasi lain (Patel dkk., 2010). Film transdermal diltiazem HCl dengan kombinasi peningkat penetrasi PEG 400 dan tween 60, masing-masing sebanyak 1% memberikan hasil permeasi yang

baik, atas dasar evaluasi profil pelepasan obat (Omray dkk, 2014). Film transdermal diltiazem HCl kombinasi polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) dengan peningkat penetrasi PEG 400 dapat meningkatkan penetrasi obat melewati kulit (Sholikhah, 2016). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui 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.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, maka perumusan masalah penelitian tersebut adalah:

1. Apakah film transdermal diltiazem hidroklorida menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) dengan variasi peningkat penetrasi PEG 400 mampu menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar hipertensi yang diinduksi NaCl?
2. Apakah film transdermal diltiazem hidroklorida menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) dengan variasi peningkat penetrasi PEG 400 efektif sebagai antihipertensi pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl?

### C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Membuktikan kemampuan film transdermal diltiazem hidroklorida menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) dengan variasi peningkatan penetrasi PEG 400 dalam menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar hipertensi yang diinduksi NaCl.
2. Menetapkan efektivitas film transdermal diltiazem hidroklorida menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) dengan variasi peningkatan penetrasi PEG 400 sebagai antihipertensi pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl.

### D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini, diharapkan dapat memberikan manfaat dalam pengembangan formulasi film transdermal diltiazem hidroklorida sebagai obat antihipertensi yang efektif dalam menurunkan dan memelihara tekanan darah pasien hipertensi.

### E. Tinjauan Pustaka

#### 1. Hipertensi

Hipertensi adalah suatu penyakit persisten yang ditandai dengan naiknya tekanan darah di atas normal  $\geq 140/90$  mmHg. Hipertensi adalah faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskuler, penyakit arteri koroner, gagal ginjal, demensia dan atrial fibrilasi (Depkes, 2006). Klasifikasi tekanan darah menurut *American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension 2013*, dapat dilihat pada tabel I.

**Tabel I. Klasifikasi Tekanan Darah menurut *American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension 2013 (PERKI, 2015)***

Klasifikasi tekanan darah	Tekanan darah sistolik (mmHg)	Tekanan darah diastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Prehipertensi	130-139	84-89
Hipertensi stage 1	140-159	90-99
Hipertensi stage 2	160-179	100-109
Hipertensi stage 3	≥180	≥110

Penggolongan obat yang digunakan untuk terapi hipertensi dibagi dalam beberapa golongan yaitu (Palmer dan Williams, 2007):

a. Diuretika

Diuretika bekerja pada ginjal yang menyebabkan ginjal akan mengeluarkan kelebihan garam melalui urin, sehingga mengurangi volume cairan dalam sirkulasi darah dan akan mengakibatkan penurunan tekanan darah. Contoh obat golongan diuretika adalah spironolakton dan hidroklorothiazida.

b. Beta-bloker

Beta-bloker dalam menurunkan tekanan darah bekerja dengan memperlambat denyut jantung dan kekuatan kontraksi jantung, sehingga tekanan darah yang disebabkan oleh pompa jantung berkurang. Contoh obat golongan beta-bloker adalah bisoprolol, atenolol, aseptolol dan metoprolol.

c. Alfa-bloker

Alfa-bloker bekerja dengan cara menghambat reseptor  $\alpha$  adrenergik di otot polos pembuluh darah. Reseptor tersebut dihambat, pembuluh darah akan melebar (dilatasi), sehingga darah mengalir lebih lancar. Akibatnya, tekanan darah akan menurun. Contoh obat golongan alfa-bloker adalah prazosin, terazosin, doksazosin dan bunazosin.

d. Vasodilator

Vasodilator dapat menurunkan tekanan darah dengan cara merelaksasi otot polos arteriol, sehingga dapat melebarkan pembuluh darah. Vasodilatasi yang terjadi, menyebabkan peningkatan denyut dan kontraktilitas jantung, peningkatan renin dan retensi cairan. Contoh obat golongan vasodilator adalah hidralazin, diazoksid, natrium nitroprusid dan minoxidil.

e. Penghambat enzim konversi angiotensin

Angiotensin adalah hormon peptida yang berasal dari protein angiotensinogen. Angiotensinogen akan diubah menjadi angiotensin I dengan bantuan renin, selanjutnya angiotensin I diubah menjadi angiotensin II yang diperantarai oleh enzim *angiotensin converting enzyme* (ACE). Penghambatan pada aktivitas enzim ini akan menyebabkan vasodilatasi, penurunan sekresi aldosteron, ekskresi natrium dan air, serta retensi kalium sehingga tekanan darah mengalami penurunan. Contoh obat golongan angiotensin adalah kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril dan fosinopril.

f. Antagonis reseptor angiotensin II

Angiotensin II dapat menyebabkan kontraksi arteri, memicu sekresi aldosteron, meningkatkan reabsorpsi ion natrium pada tubulus ginjal dan meningkatkan pelepasan epinefrin. Akibatnya, tekanan darah meningkat. Obat golongan antagonis reseptor angiotensin II akan menghambat efek angiotensin II sehingga menyebabkan vasodilatasi. Akibatnya, aliran darah lancar dan tekanan darah menurun. Contoh obat golongan ini adalah losartan, valsartan, irbesartan dan kandesartan.

g. *Calcium channel blocker*

*Calcium channel blocker* bekerja dengan cara menghambat pemasukan ion kalsium menuju sel otot jantung dan arteri, sehingga terjadi pelebaran pembuluh arteri. Akibatnya, aliran darah akan lancar dan tekanan darah turun. Contoh obat golongan ini adalah nifedipin, amlodipin, verapamil dan diltiazem HCl.

Hipertensi diklasifikasikan menjadi 2 jenis, yaitu hipertensi sekunder dan hipertensi primer (esensial). Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang penyebabnya dapat diidentifikasi. Penyakit ini dapat disebabkan oleh penyakit ginjal primer, kontrasepsi oral, obat-obatan (antara lain: NSAID, antidepresan, steroid) dan lain-lain. Hipertensi primer (esensial) adalah hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui pasti. Banyak faktor penyebab terjadinya hipertensi primer, diantaranya yaitu faktor genetik, obesitas, aktivitas fisik yang kurang dan asupan garam yang berlebih (Dharmeizar, 2012).

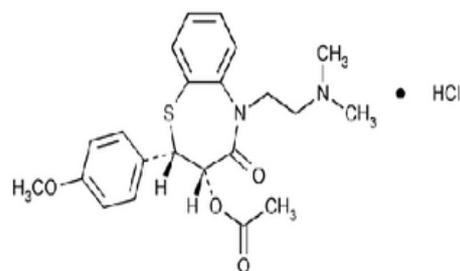
Garam mengandung ion natrium yang akan langsung diserap oleh tubuh ke dalam pembuluh darah. Asupan garam yang berlebih, dapat meningkatkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler sehingga memicu peningkatan cairan ekstraseluler. Meningkatnya volume cairan ekstraseluler, berpengaruh terhadap peningkatan volume darah dan berdampak pada terjadinya hipertensi (Nuraini, 2015).

Asupan garam berlebih dapat menyebabkan hipertensi pada tikus, kelinci, dan ayam dengan mengganti air minum dengan 1-2% NaCl selama 14 hari, menyebabkan peningkatan tekanan darah (Badyal dkk., 2003). Pemberian NaCl

dengan dosis 2% dan 3g/KgBB meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada tikus (Iswandana, 2012). Diet tinggi garam selama 4 minggu dengan dosis 3 mL/hari meningkatkan tekanan darah tikus Wistar, baik tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, maupun tekanan arteri rata-rata secara signifikan (Lailani dkk., 2013). Suatu zat uji dikatakan mempunyai efek antihipertensi jika mampu menurunkan tekanan darah sistolik  $\geq 20$  mmHg (Thompson, 1990).

## 2. Diltiazem HCL

Diltiazem hidroklorida (gambar 1) merupakan salah satu obat golongan *calcium channel bloker* yang digunakan pada terapi hipertensi. Diltiazem hidroklorida memiliki bioavailabilitas absolut sekitar 40%, yang disebabkan karena mengalami metabolisme lintas pertama di hati dengan waktu paruh 4-8 jam (Tjay dan Rahardja, 2002). Diltiazem hidroklorida memiliki karakteristik berupa serbuk hablur atau hablur kecil putih, tidak berbau, melebur pada suhu 210°C disertai peruraian, mudah larut dalam kloroform, metanol, asam format, dan air, agak sukar larut dalam etanol mutlak, serta tidak larut dalam eter. Diltiazem HCl memiliki bobot molekul 450,98 (Depkes RI, 1995).

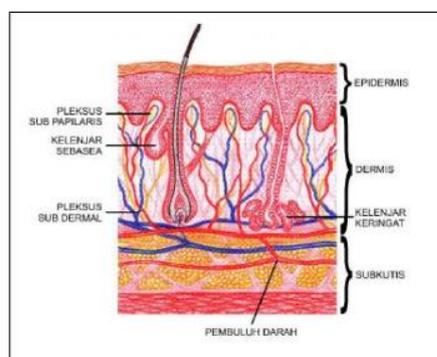


Gambar 1. Struktur kimia diltiazem hidrokloride (USP, 2007)

Diltiazem bekerja dengan menghambat masuknya kanal ion kalsium ekstrasel ke dalam sel sehingga dapat mengurangi penyaluran impuls, kontraksi myocard dan dinding pembuluh darah. Hal tersebut, berefek terhadap penurunan frekuensi denyut jantung dan daya kontraksi jantung hingga kebutuhan oksigen pada pembebanan fisik dan emosional menurun (Tjay dan Rahardja, 2002).

### 3. Anatomi fisiologi kulit

Kulit bersifat lentur dan elastis yang menutupi seluruh permukaan tubuh dan merupakan 16% dari total berat badan orang dewasa. Fungsi proteksi kulit adalah melindungi tubuh dari kehilangan cairan elektrolit, trauma mekanik dan radiasi ultraviolet, sebagai barier dari invasi mikroorganisme patogen, merespon rangsangan sentuhan, rasa sakit dan panas karena terdapat banyak ujung saraf, tempat penyimpanan nutrisi dan air yang dapat digunakan apabila terjadi penurunan volume darah dan tempat terjadinya metabolisme vitamin D. Kulit (gambar 2) terdiri dari dua lapisan yang berbeda, lapisan luar adalah epidermis yang merupakan lapisan epitel, dan lapisan dalam yaitu dermis yang merupakan suatu lapisan jaringan ikat (Richardson, 2003; Perdanakusuma, 2007).



Gambar 2. Struktur kulit manusia (Perdanakusuma, 2007)

a. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang terdiri dari epitel berlapis bertanduk, mengandung sel malonosit, langerhans dan merkel. Epidermis terdiri atas lima lapisan (dari lapisan yang paling atas sampai yang terdalam), yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale (stratum germinatum). Tebal epidermis berbeda-beda pada berbagai tempat di tubuh, paling tebal terdapat pada telapak tangan dan kaki. Ketebalan epidermis sekitar 5% dari seluruh ketebalan kulit (Perdanakusuma, 2007).

b. Dermis

Dermis terutama terdiri dari lapisan papiler yang tipis, mengandung jaringan ikat jarang dan lapisan retikuler yang tebal, terdiri dari jaringan ikat padat. Serabut-serabut kolagen menebal dan sintesa kolagen akan berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Serabut elastin terus meningkat dan menebal, sedangkan kandungan elastin kulit manusia meningkat kira-kira 5 kali dari fetus sampai dewasa. Pada usia lanjut, kolagen akan saling bersilang dalam jumlah yang besar dan serabut elastin akan berkurang mengakibatkan kulit terjadi kehilangan kelenturanannya dan tampak berkeriput. Kualitas kulit tergantung banyak tidaknya derivat epidermis di dalam dermis (Perdanakusuma, 2007).

c. Lapisan subkutan

Lapisan subkutan merupakan lapisan di bawah dermis yang terdiri dari lapisan lemak. Berfungsi sebagai penunjang suplai darah ke dermis untuk regenerasi. Jaringan ikat yang terdapat dalam lapisan ini menghubungkan kulit

secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah tubuh dan keadaan nutrisi individu (Perdanakusuma, 2007).

#### **4. Sistem penghantaran obat transdermal**

Sistem penghantaran obat dari *patch* secara sistemik dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme, yaitu absorpsi transepidermal dan transappendageal. Jalur absorpsi transepidermal terjadi melalui dua jalur. Jalur pertama adalah jalur transeluler yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid. Jalur Kedua adalah jalur paraseluler yang berarti jalur melalui ruang antar sel. Jalur absorpsi transappendageal yaitu jalur masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat, disebabkan karena adanya pori-pori diantaranya, sehingga memungkinkan obat akan mengalami penetrasi melalui kulit (Lund, 1998; Walters, 1993).

Sediaan film transdermal merupakan sediaan obat yang ditempatkan pada kulit untuk menghantarkan obat dengan dosis tertentu melalui kulit dan masuk ke aliran darah (Hafeez dkk., 2013). Prinsip penghantaran transdermal yaitu obat melewati jaringan kulit epidermis atau dermis dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai efek terapi dalam waktu tertentu (Patel dkk., 2012). Rute penghantaran transdermal dapat meningkatkan nilai terapeutik banyak obat dengan menghindari masalah spesifik yang terkait dengan obat, seperti iritasi gastrointestinal, penyerapan rendah, waktu paruh pendek, serta mengharuskan frekuensi dosis lebih sering yang menjadi kelemahan pemberian obat secara oral. Selain itu, rute tersebut dapat meningkatkan kepatuhan pasien, menghindari

metabolisme lintas pertama di hepar sehingga bioavailabilitasnya tinggi, memberikan rasa nyaman pada pasien, meminimalkan efek samping obat dan lain sebagainya. Sistem penghantaran transdermal juga memiliki keterbatasan, antara lain dapat menyebabkan iritasi lokal, eritema, gatal, reaksi alergi dan hanya untuk obat yang memiliki berat molekul kurang dari 500 dalton (Dhiman dkk., 2011).

Komponen film transdermal meliputi:

a. Polimer

Polimer merupakan pengontrol pelepasan pada penghantaran obat melalui rute transdermal. Polimer yang digunakan harus non reaktif, tidak terurai pada penyimpanan, tidak beracun, dan biayanya tidak mahal. Contoh dari polimer antara lain derivat selulosa, silikon, polivinil alkohol, polivinil klorida dan polivinil pirolidon (Dhiman dkk., 2011).

b. Peningkat penetrasi

Peningkat penetrasi adalah agen yang membantu dalam penyerapan penetran melalui kulit dengan menurunkan impermeabilitas kulit. Idealnya, peningkat penetrasi harus inert, tidak mengiritasi, tidak beracun, tidak menimbulkan alergi dan kompatibel dengan obat dan eksipien, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, murah dan juga memiliki sifat yang dapat meningkatkan kelarutan obat (Gupta dkk., 2012).

c. Obat

Obat adalah komponen terpenting untuk sistem penghantaran obat transdermal. Obat yang banyak mengalami biotransformasi akibat efek metabolisme lintas pertama oleh hati dan memiliki waktu paruh pendek. Obat

dengan sifat fisika kimia yaitu obat yang memiliki berat molekul kurang dari 500 dalton (Dhiman dkk., 2011).

d. Perekat

Digunakan perekat yang kuat yang dapat ditempatkan pada bagian depan maupun belakang sediaan transdermal. Beberapa syarat perekat antara lain, dapat melekat pada kulit, mudah untuk dihilangkan, tidak meninggalkan sisa pada kulit yang sukar dicuci dan tidak mengiritasi kulit (Hafeez dkk., 2013).

e. *Plasticizer*

*Plasticizer* dalam film transdermal digunakan untuk memperbaiki kerapuhan dari polimer dan memberikan fleksibilitas pada film transdermal (Gungor dkk., 2012). Contoh *plasticizer* adalah minyak jarak dan propilen glikol (John, 2014).

f. *Backing laminates*

Fungsi utama dari *backing laminates* adalah sebagai bahan penunjang. Lapisan *backing* harus tahan terhadap bahan kimia dan bahan pembantu yang kompatibel, karena kontak yang lama antara lapisan *backing* dan eksipien dapat menyebabkan sifat aditif, atau dapat menyebabkan difusi eksipien obat, atau permeasi melalui lapisan. *Backing laminates* harus memiliki tingkat kelembaban uap air yang rendah dan harus memiliki elastisitas, fleksibilitas, dan kekuatan tarik yang optimal (Alam dkk., 2013).

g. *Release linear*

*Release linear* dianggap sebagai bagian dari bahan kemasan primer bukan bagian dari bentuk sediaan untuk memberikan obat. *Release linear* terdiri dari

lapisan dasar yang mungkin nonoklusif (kertas kain) atau oklusif (*polyethylene dan polyvinyl chloride*) dan lapisan *coating* rilis terdiri dari silikon atau teflon. Bahan lain yang digunakan untuk *release linear* Sistem Pengantaran Obat Transdermal (TDDS) meliputi poliester foil (Alam dkk., 2013).

h. Pelarut

Pelarut digunakan untuk melarutkan obat dalam preparasi sediaan film transdermal. Berbagai pelarut seperti kloroform, metanol, aseton, isopropanol dan diklorometana digunakan untuk melarutkan obat (Alam dkk., 2013).

## 5. Tikus sebagai hewan uji untuk penelitian khasiat antihipertensi

Salah satu hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian farmakologi adalah tikus. Secara garis besar, fungsi, bentuk organ, proses biokimia dan biofisik antara tikus dan manusia memiliki banyak kemiripan, sehingga data yang dihasilkan dari penelitian menggunakan tikus dapat diinterpolasikan pada manusia (Hedrich, 2006). Tikus adalah model yang paling umum digunakan dalam skrining obat antihipertensi. Jenis tikus termasuk Wistar, Sprague-Dawley, Fawnhooded, Fisher dan Lewis (Badyal dkk., 20013 ).

Tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dipilih sebagai hewan uji untuk uji khasiat antihipertensi karena diketahui memiliki fisiologis tubuh yang mirip dengan fisiologis manusia dan memiliki rata-rata umur yang pendek (1-2 tahun), sehingga tepat digunakan sebagai subyek uji. Penelitian menggunakan tikus jantan galur Wistar telah banyak dilakukan. Secara seksual, semua jenis mamalia jantan

mempunyai tekanan darah yang lebih tinggi dan lebih mudah mengalami peningkatan tekanan darah daripada betina (lailani dkk.,2013). Hormon testosteron yang dimiliki oleh tikus jantan juga mempercepat terjadinya hipertensi dengan mengurangi ekskresi natrium, meningkatkan norepinefrin dalam plasma, dan mempercepat terjadinya glomerulosklerosis (Liu dan Ely., 2011). Tikus dengan usia yang lebih muda lebih sering digunakan karena serangan hipertensi akan berkembang cepat (Badyal dkk., 2013).

#### **6. Metode *non invasive blood pressure* untuk pengukuran tekanan darah**

Metode *non invasive blood pressure* merupakan metode pengukuran tekanan darah yang dilakukan dengan menggunakan suatu alat manset pada ekor hewan untuk menutup jalan darah yang mengalir. Setelah deflasi, salah satu dari beberapa jenis non-invasif sensor tekanan darah, ditempatkan dalam distal manset okulasi sehingga dapat digunakan untuk memantau tekanan darah. Ada tiga jenis pengukuran tekanan darah non-invasif, yaitu *photoplethysmography*, *piezoplethysmography* dan *Volume Pressure Recording* (Mallkof, 2011).

Salah satu metode pengukuran tekanan darah non-invasif adalah *Volume Pressure Recording*, dengan alat yang bernama *CODA*. VPR menggunakan tekanan diferensial yang dirancang khusus untuk mengukur volume darah di bagian ekor. VPR benar-benar akan mengukur enam parameter secara simultan, yaitu tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan darah rata-rata, denyut nadi jantung, volume darah ekor, dan aliran darah ekor. VPR adalah metode yang paling dapat diandalkan, konsisten, dan akurat untuk mengukur

tekanan darah non-invasif pada hewan pengerat mulai dari tikus sekecil 8 gram hingga tikus yang lebih dari 950 gram. Sejak VPR menggunakan metode volumetrik untuk mengukur aliran darah dan volume darah di bagian ekor, tidak ada artefak pengukuran lain yang berkaitan dengan cahaya lingkungan. VPR tidak tergantung pada pigmentasi kulit hewan, sehingga kulit gelap tidak memberikan pengaruh negatif pada pengukuran VPR (Mallkof, 2011).

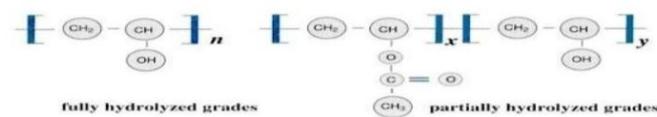
Alat CODA merupakan alat yang menggunakan manset pompa khusus dan detektor denyut nadi. Keduanya dipasang pada ekor tikus dan dihubungkan dengan rekorder tekanan darah. Tikus dipanaskan pada alas panas 37°C (tanpa pemanasan denyut nadi tikus tidak dapat dideteksi oleh rekorder). Manset pompa ditekan pada ekor tikus dan diikuti dengan pemanasan detektor dengan tepat. Denyut nadi pertama diperiksa dan jika baik, denyut nadi tersebut direkam. Pompa akan memompa secara otomatis sampai aliran darah tikus berhenti dan tidak dapat dideteksi lagi. Tekanan yang diperoleh sebanding dengan tekanan darah sistolik dan diastolik (Waynforth, 1980).

## **7. Monografi bahan**

### **a. Polivinil alkohol**

Polivinil alkohol (gambar 3) mempunyai sifat tidak berwarna, mudah larut dalam air dan mudah terbakar. Polivinil alkohol merupakan polimer hidrofilik yang mempunyai gugus hidroksil dalam strukturnya. Hal ini disebabkan karena polimerisasi *vinyl acetate* menjadi *polyvinyl acetate* yang kemudian dihidrolisis untuk mendapatkan polivinil alkohol (Kadajji dan Betageri,

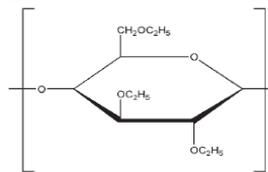
2011). Proses hidrolisis tersebut diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hidrolisis sebagian dan hidrolisis penuh. PVA dengan hidrolisis sebagian mudah larut dalam air pada suhu ruang dibandingkan dengan PVA dengan hidrolisis penuh. Akan tetapi, kelarutannya tergantung dari derajat polimerisasi dan derajat hidrolisis. PVA dengan derajat polimerisasi yang rendah lebih mudah dilarutkan dalam air (Wiliastuti, 2006).



Gambar 3. Struktur ikatan kimia polivinil alkohol (Wiliastuti, 2006)

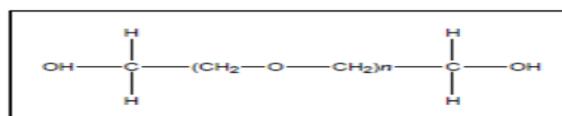
b. Etil selulosa

Etil selulosa (gambar 4) memiliki karakteristik berupa bubuk berwarna putih, *free-flowing*, berasa hambar, praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol dan air. Etil selulosa merupakan polimer lipofilik yang secara luas digunakan untuk sediaan oral maupun topikal. Etil selulosa juga digunakan untuk *coating agent*, *flavouring agent*, bahan pengikat dan pengisi tablet, serta untuk meningkatkan viskositas (Rowe dkk., 2009).



Gambar 4. Struktur kimia etil selulosa (Rowe dkk., 2009)

c. PEG 400



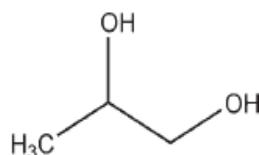
Gambar 5. Struktur kimia PEG 400 (Rowe dkk., 2009)

PEG 400 (gambar 5) adalah polimer dari etilen oksida dan air, dinyatakan dengan rumus molekul  $H(O-CH_2CH_2)_nOH$ , dengan bobot molekul antara 380 sampai 420. PEG 400 bersifat larut dalam air, dalam etanol 95%, dalam aseton P, dalam glikol lain dan dalam hidrokarbon aromatik. Namun, praktis tidak larut dalam eter P dan dalam hidrokarbon alifatik. Titik beku PEG 400 adalah  $4-8^{\circ}C$ , berwujud cairan jernih yang kental pada suhu kamar, tidak berwarna, bau khas lemah, dan agak higroskopis (Rowe dkk., 2006).

Ada dua kemungkinan mekanisme PEG 400 dalam meningkatkan laju transportasi obat melewati kulit. Pertama, PEG 400 menembus daerah antarstratum korneum, meningkatkan fluiditas lalu akhirnya melarut. Kedua, PEG 400 berpenetrasi ke dalam matriks interselular diikuti dengan adanya interaksi dengan cara terikat dengan filamen keratin (Pandey dkk., 2014).

d. Propilenglikol

Propilenglikol (gambar 6) merupakan cairan tidak berwarna, kental, berbau manis, rasa sedikit pedas, menyerupai gliserin. Propilenglikol larut dalam aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin, air, tidak larut dalam minyak-minyak maupun mineral, tetapi dapat larut dalam beberapa minyak esensial. Propilenglikol (PG) telah banyak digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam berbagai sediaan parenteral maupun nonparenteral. PG umumnya digunakan untuk *plasticizer* (Rowe dkk., 2009).



Gambar 6. Struktur kimia propilen glikol (Rowe dkk., 2009)

e. Etanol

Etanol 96% (gambar 7) mengandung tidak kurang dari 94,9% v/v dan tidak lebih dari 96,0% v/v  $C_2H_5OH$  (Depkes RI, 1979). Etanol 96% merupakan cairan mudah menguap walaupun pada suhu rendah, mudah terbakar, jernih dan tidak berwarna (Depkes RI, 1995).



Gambar 7. Struktur kimia etanol (Rowe dkk., 2009)

f. Kloroform

Kloroform merupakan cairan yang mudah menguap, tidak berwarna, bau khas, rasa manis dan membakar (Depkes RI, 1979). Kloroform mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 99,5%  $CHCl_3$ , sisanya terdiri dari alkohol (Depkes RI, 1995). Kloroform merupakan triklorometan, mengandung etanol 1,0% v/v sampai 2,0% v/v sebagai zat penstabil.

## F. Landasan Teori

Diltiazem HCl termasuk obat golongan *calcium channel blocker* (CCB) berkhasiat sebagai antihipertensi yang memiliki bioavailabilitas sekitar 40% pada pemakaian oral dengan waktu paruh 3 – 4,5 jam (Lacy dkk., 2010). Hal tersebut menjadikan diltiazem HCl dapat dikembangkan dalam bentuk sediaan film transdermal untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.

Secara *in vitro*, film transdermal diltiazem HCl kombinasi polimer etil selulosa : polivinil pirolidon pada rasio 8 : 2 mampu berpenetrasi melewati kulit, dan secara *in vivo* menunjukkan permeasi kulit selama 24 jam, dengan

bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan pemberian secara oral (Limpongsa dan Umprayn, 2008). Film transdermal diltiazem HCl dengan polimer polivinil alkohol (PVA) memberikan profil pelepasan obat secara in vitro dan permeasi kulit secara ex vivo yang lebih baik daripada formulasi lain (Patel dkk., 2010 ). Film transdermal diltiazem HCl dengan kombinasi peningkat penetrasi PEG 400 dan tween 60, masing-masing sebanyak 1% memberikan hasil permeasi yang baik, atas dasar evaluasi profil pelepasan obat (Omray dkk, 2014). Film transdermal diltiazem HCl kombinasi polimer PVA dan EC (5:5) dengan peningkat penetrasi PEG 400 dapat meningkatkan penetrasi obat melewati kulit (Sholikhah, 2016). Berdasarkan hasil yang diperoleh tersebut, perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui efektivitas antihipertensi film transdermal diltiazem HCl secara in vivo pada tikus jantan galur Wistar yang mengalami hipertensi.

### **G. Hipotesis**

Film transdermal diltiazem HCl menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) serta variasi peningkat penetrasi PEG 400 mampu menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl. Film transdermal diltiazem HCl menggunakan polimer polivinil alkohol dan etil selulosa (5:5) serta variasi peningkat penetrasi PEG 400 juga efektif sebagai antihipertensi pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl.