

**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM
HCl DENGAN VARIASI KONSENTRASI PENINGKAT PENETRASI
DIMETHYL SULFOXIDE PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

SKRIPSI



Oleh :

Yusrina Ulya Nukhrowati

135010991

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG
2017**

**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM
HCl DENGAN VARIASI KONSENTRASI PENINGKAT PENETRASI
DIMETHYL SULFOXIDE 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 :

Yusrina Ulya Nukhrowati

135010991

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS WAHID HASYIM
SEMARANG
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FILM TRANSDERMAL DILTIAZEM
HCI DENGAN VARIASI KONSENTRASI PENINGKAT PENETRASI
DIMETHYL SULFOXIDE PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

Oleh :
Yusrina Ulya Nukhrowati
135010991

**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. Risha Fillah Fithria, M.Sc., Apt.

(.....)

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

(.....)

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

(.....)

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya :

Nama : Yusrina Ulya Nukhrowati

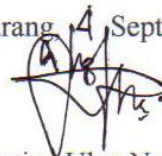
NIM : 135010991

Judul Skripsi : Efektivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl
dengan Variasi Konsentrasi Peningkat Penetrasi Dimethyl
Sulfoxide pada Tikus Jantan Galur Wistar

Menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam skripsi ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Semarang, 4 September 2017



Yusrina Ulya Nukhrowati

HALAMAN MOTTO DAN PERSEMBAHAN

MOTTO

“Dan barangsiapa yang taat kepada Allah dan RasulNya dan takut kepada Allah dan bertakwa kepadaNya, maka mereka adalah orang-orang yang mendapat kemenangan” (Q.S. An-Nur : 52)

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain” (Q.S. Al-Insyirah : 7-8)

Karya ini kupersembahkan dengan tulus untuk :

Orang Tua (Abah M. Uzair, Ibu Ni'hayatun) yang telah memberikan do'a, nasehat, semangat, serta dukungan materil maupun moriil yang selalu mengiringi di setiap langkah

Kakakku M. Ubaidillah Azka D. dan keluarga besarku yang selalu memberikan do'a dan semangat yang tiada henti

Teman-temanku kost FARHIKO yang selalu memberikan semangat dan selalu menemani dalam suka dan duka

Almamaterku

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efektivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl dengan Variasi Konsentrasi Peningkat Penetrasi Dimethyl Sulfoxide pada Tikus Jantan Galur Wistar” dengan baik yang disusun guna memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.

Keberhasilan penulis dalam menyusun skripsi ini tentu tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Ibu Aqnes Budiarti, M.Sc., Apt., Dekan Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim.
2. Ibu Yulias Ninik W, M.Si., Apt., dosen pembimbing yang dengan penuh kesabaran telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Risha Fillah Fithria, M.Sc., Apt., dan Ibu Elya Zulfa, M.Sc., Apt., dosen penguji yang telah memberikan saran selama penyusunan skripsi ini.
4. Semua Dosen Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah memberikan bekal ilmu kepada penulis.
5. Staf Laboratorium Farmasi Fisika dan Laboratorium Farmakologi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah mengizinkan dan membantu selama penelitian berlangsung.

6. Teman sekelompok di penelitian Dewin Marasmita, Fitria Dwi Kurniawati, dan Ulfarisalatul Mukarromah atas semangat dan kekompakan selama penyelesaian skripsi ini.
7. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebut satu per satu pada kesempatan ini yang berkontribusi selama penelitian.

Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat memberikan ilmu yang bermanfaat bagi siapa saja yang membaca. Penulis juga sangat menyambut baik kritik dan saran yang bersifat membangun untuk penyusunan skripsi yang baik.

Semarang, 4 September 2017



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
HALAMAN 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.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
E. Tinjauan Pustaka	4
1. Hipertensi	4
2. Diltiazem hidroklorida	6
3. Anatomi dan fisiologi kulit.....	6
4. Sistem penghantaran obat	9
5. Spektrofotometri ultraviolet.....	15

6. Metodenon <i>invasive blood pressure</i>	15
7. Hewan uji	18
8. Monografi bahan.....	19
F. Landasan Teori	21
G. Hipotesis	22
BAB II. METODE PENELITIAN.....	23
A. Desain dan Variabel Penelitian	23
B. Bahan dan Alat Penelitian	23
1. Bahan Penelitian	23
2. Alat Penelitian.....	24
C. Hewan uji	24
D. Tahapan Penelitian	25
1. Pembuatan dapar fosfat pH 7,4	25
2. Penentuan panjang gelombang maksimal diltiazem HCl	25
3. Penentuan kurva baku diltiazem HCl	25
4. Pembuatan film transdermal diltiazem HCl	26
5. Uji kadar zat aktif diltiazem HCl.....	27
7. Uji aktivitas antihipertensi film transdermal diltiazem HCl	27
E. Analisis Data	30
BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	32
A. Kadar Zat Aktif Diltiazem HCl	32
B. Induksi Hipertensi Tikus Jantan Galur Wistar	33

C. Aktivitas Antihipertensi Film Transdermal Diltiazem HCl dengan Variasi Konsentrasi Peningkat Penetrasi Dimethyl Sulfoxide pada Tikus Jantan Galur Wistar	35
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. Kesimpulan	41
B. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	45



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel I. Formula Film Transdermal Diltiazem HCl dengan Variasi Konsentrasi Peningkat Penetrasi Dimethyl Sulfoxide	26
Tabel II. Formula Film Transdermal tanpa Zat Aktif Diltiazem HCl	26
Tabel III. Kadar Zat Aktif Film Transdermal Diltiazem HCl dengan Variasi Konsentrasi Peningkat Penetrasi Dimethyl Sulfoxide	32
Tabel IV. Perbedaan Rata-Rata Tekanan Darah Antara Kelompok Kontrol Normal dan Kelompok Perlakuan	34
Tabel V. Penurunan Tekanan Darah Tikus Jantan Galur Wistar yang diinduksi NaCl 3 g/KgBB	39

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia diltiazem HCl	6
Gambar 2. Anatomi dan fisiologi kulit	7
Gambar 3. Struktur kimia polivinil alkohol	19
Gambar 4. Struktur kimia etil selulosa	20
Gambar 5. Struktur kimia dimethyl sulfoxide	20
Gambar 6. Struktur kimia propilenglikol	21
Gambar 7. Struktur kimia etanol	21
Gambar 8. Skema induksi tikus hipertensi	28
Gambar 9. Skema uji aktivitas antihipertensi film transdermal diltiazem HCl.....	30
Gambar 10. Rata-rata tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah 1 jam pemberian film transdermal diltiazem HCl	37
Gambar 11. Rata-rata tekanan darah diastolik sebelum dan sesudah 1 jam pemberian film transdermal diltiazem HCl	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Keterangan telah melakukan Penelitian di Laboratorium Farmasi Fisika Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang	45
Lampiran 2. Surat Keterangan telah melakukan Penelitian di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang	46
Lampiran 3. Surat Keterangan Kesehatan Hewan dan Pengiriman Ternak	47
Lampiran 4. <i>Certificate of Analysis</i> Diltiazem HCl	48
Lampiran 5. Data Panjang Gelombang Maksimal Diltiazem HCl	49
Lampiran 6. Data Kurva Baku Diltiazem HCl	50
Lampiran 7. Perhitungan	51
Lampiran 8. Perhitungan Potongan Luas Patch	55
Lampiran 9. Perhitungan Kadar Zat Aktif Diltiazem HCl.....	56
Lampiran 10. Contoh Perhitungan Volume Pemberian Larutan NaCl 3 g/KgBB pada Induksi Tikus Hipertensi	61
Lampiran 11. Data Hasil Uji Kadar Zat Aktif Diltiazem HCl.....	63
Lampiran 12. Contoh Data Hasil Pengukuran Tekanan Darah pada Alat CODA.....	64
Lampiran 13. Data Hasil Pengukuran Tekanan Darah Sebelum dan Sesudah Induksi Hipertensi	65

Lampiran 14. Data Hasil Pengukuran Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah 1 jam Pemberian Sediaan Uji Film Transdermal Diltiazem HCl	66
Lampiran 15. Data Hasil Pengukuran Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah 1 jam Pemberian Sediaan Uji Film Transdermal Diltiazem HCl	67
Lampiran 16. Data Hasil Pengukuran Penurunan Tekanan Darah Sistolik..	68
Lampiran 17. Data Hasil Pengukuran Penurunan Tekanan Darah Diastolik	69
Lampiran 18. Hasil Statistik Induksi Hipertensi NaCl 3 g/KgBB	70
Lampiran 19. Hasil Statistik Tekanan Darah Sistolik Sebelum dan Sesudah 1 jam Pemberian Film Transdermal Diltiazem HCl	73
Lampiran 20. Hasil Statistik Tekanan Darah Diastolik Sebelum dan Sesudah 1 jam Pemberian Film Transdermal Diltiazem HCl	74
Lampiran 21. Hasil Statistik Penurunan Tekanan Darah	75
Lampiran 22. Dokumentasi Proses Perlakuan Pada Tikus Jantan Galur Wistar	76

INTISARI

Diltiazem HCl merupakan obat antihipertensi dengan bioavailabilitas oral hanya 40%, sehingga dikembangkan melalui penghantaran transdermal. Secara *in vitro*, film transdermal diltiazem HCl dengan peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide menunjukkan profil yang baik dan meningkatkan permeabilitas stratum korneum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antihipertensi film transdermal diltiazem HCl dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide pada tikus jantan galur Wistar.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Pre and Post Test Control Group Design*. Film transdermal diltiazem HCl dibuat tiga formula yaitu FI (10,46%), FII (13,97%), dan FIII (17,48%). Subyek uji adalah 30 ekor tikus jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kontrol normal, kontrol hipertensi, kontrol negatif, dan kelompok formula uji (FI, FII, FIII). Induktor hipertensi adalah NaCl 3 g/KgBB. Tekanan darah tikus diukur menggunakan alat CODA metode *non invasive blood pressure*. Data tekanan darah dianalisis statistik dengan uji t berpasangan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa film transdermal diltiazem HCl dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide mampu menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl 3 g/KgBB sehingga efektif sebagai antihipertensi. Namun, variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide tidak berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah tikus ($p > 0,05$).

Kata Kunci : antihipertensi, CODA non invasive blood pressure, diltiazem hidroklorida, dimethyl sulfoxide, film transdermal

ABSTRACT

Diltiazem HCl is an antihypertensive drug with oral bioavailability of only 40%, thus developed through transdermal delivery. In vitro, transdermal film diltiazem HCl with dimethyl sulfoxide penetration enhancers showed good profile and increased stratum corneum permeability. This study aims to determine the effectiveness of antihypertensive transdermal film diltiazem HCl with dimethyl sulfoxide penetration enhancement concentration in Wistar strain male rats.

This research is an experimental research with the design of Pre and Post Test Control Group Design. Transdermal film diltiazem HCl made three formulas that is FI (10,46%), FII (13,97%), and FIII (17,48%). The test subjects were 30 male Wistar strain rats which were divided into 6 groups: normal control, hypertension control, negative control, and test formula group (FI, FII, FIII). Inductor hypertension is NaCl 3 g / Kg weight. Rats' blood pressure was measured using a non invasive blood pressure CODA method. Blood pressure data were statistically analyzed by paired t test with 95% confidence level.

The results showed that transdermal film diltiazem HCl with dimethyl sulfoxide penetration enhancement concentration was able to decrease blood pressure of male Wistar strain induced by NaCl 3 g / Kg weight to be effective as antihypertensive. However, the dimethyl sulfoxide penetration enhancement concentration had no effect in reducing rat blood pressure ($p > 0.05$).

Keywords: antihypertensive, *CODA non invasive blood pressure*, diltiazem hydrochloride, dimehyl sulfoxide, transdermal film