

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diltiazem hidroklorida merupakan obat golongan *calcium channel blocker* (CCB) yang banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi dan angina pektoris. Diltiazem hidroklorida memiliki waktu paruh 4-8 jam dan pada pemakaian oral bioavailabilitasnya rendah hanya sebesar 40% karena mengalami metabolisme lintas pertama di hepar (Tjay dan Rahardja, 2002). Upaya mengatasi masalah tersebut diltiazem hidroklorida dikembangkan dalam bentuk sediaan transdermal agar dicapai bioavailabilitas yang lebih baik.

Sediaan transdermal memiliki banyak manfaat di antaranya dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak mengalami metabolisme lintas pertama, penurunan frekuensi dosis karena durasi obat lebih lama, pengaplikasian yang mudah dan sederhana akan meningkatkan kepatuhan pasien, dan dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan (Patel dkk., 2012).

Pendekatan untuk meningkatkan efektivitas terapi sediaan transdermal dapat menggunakan peningkat penetrasi yaitu senyawa yang memfasilitasi penyerapan obat melalui kulit dengan menurunkan sifat penghalang kulit (Jatav dkk., 2012). Peningkat penetrasi bertujuan untuk meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga dapat mencapai efek terapi obat yang tinggi (Dhiman dkk., 2011).

Dimethyl sulfoxide (DMSO) merupakan senyawa golongan sulfoksida yang digunakan sebagai peningkat penetrasi sediaan transdermal dari berbagai obat-obatan seperti β blocker dan obat antihipertensi lainnya (Jatav dkk., 2012). DMSO digunakan sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi sediaan transdermal karena mempunyai kemampuan untuk merubah struktur lipid dan berinteraksi dengan keratin di *corneocytes* sehingga kulit menjadi lebih permeabel dan mudah untuk obat menembus stratum korneum (Bavaskar dkk., 2015).

Penelitian secara *in vitro* telah banyak dilakukan untuk mempelajari pengaruh penambahan DMSO dalam meningkatkan permeabilitas stratum korneum. Penggunaan DMSO 20% sebagai peningkat penetrasi pada sediaan transdermal nebivolol hidroklorida secara *in vitro* efektif meningkatkan penetrasi obat melalui kulit karena meningkatkan difusi obat dan menurunkan sifat penghalang stratum korneum (Jatav dkk., 2012). Formulasi tadalafil patch transdermal yang mengandung DMSO sebagai peningkat penetrasi menunjukkan pelepasan yang maksimal karena obat berpenetrasi melalui membran kulit tikus hingga periode waktu lebih dari 24 jam (Faizan dan Chauhan, 2016).

Film transdermal diltiazem hidroklorida dengan kombinasi polimer EC : PVP rasio (2:1) dengan peningkat penetrasi DMSO pada konsentrasi 15% secara *in vitro* menunjukkan sifat fisikokimia baik, meningkatkan permeasi, mempertahankan integritas ketika diaplikasikan ke kulit, dan pH berada pada kisaran pH kulit sehingga tidak ada iritasi kulit (Humama dan Shalini, 2015). Penambahan peningkat penetrasi DMSO konsentrasi 15,15% pada film transdermal diltiazem hidroklorida dengan polimer PVA : EC rasio (7:3) secara *in*

vitro memberikan hasil persentase permeasi dan nilai fluks yang tinggi sehingga efektif dalam meningkatkan permeabilitas stratum korneum (Mayasari, 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas antihipertensi film transdermal diltiazem hidroklorida dengan peningkat penetrasi DMSO pada tikus jantan galur Wistar.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perumusan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah pemberian film transdermal diltiazem HCl dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide mampu menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl sehingga efektif sebagai antihipertensi?
2. Apakah variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide pada film transdermal diltiazem HCl berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui bahwa pemberian film transdermal diltiazem HCl dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide mampu menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl sehingga efektif sebagai antihipertensi

2. Mengetahui bahwa variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide pada film transdermal diltiazem HCl berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk menambah ilmu pengetahuan dalam bidang kefarmasian terkait upaya pengembangan formulasi sediaan film transdermal diltiazem HCl.

E. Tinjauan Pustaka

1. Hipertensi

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg pada dua pengukuran terpisah (Nuraini, 2015). Menurut Dharmeizar (2012) hipertensi dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu, hipertensi primer (esensial) dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer (esensial) adalah hipertensi yang penyebabnya tak diketahui pasti dan ditemukan pada 90%-95% dari seluruh kasus hipertensi. Beberapa faktor risiko yang dihubungkan dengan hipertensi primer (esensial) ialah faktor genetik, kelebihan asupan natrium, obesitas, dislipidemia, asupan alkohol yang berlebih, aktifitas fisik yang kurang, dan defisiensi vitamin D. Sedangkan, hipertensi sekunder adalah hipertensi yang penyebabnya dapat diidentifikasi dan ditemukan pada 5%-10% dari seluruh kasus hipertensi. Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan hipertensi sekunder ialah penyakit ginjal primer, kontrasepsi oral, obat-obatan (al. NSAID, antidepresan,

steroid), hiperaldosteronisme primer, *feokromonistoma*, *stenosis arteri renalis*, *koarktasi aorta*, dan *obstructive sleep apnea*.

Secara fisiologis, ginjal normal dapat mengekskresikan asupan garam sehari-hari dengan mudah tanpa kenaikan volume ekstraseluler. Namun, asupan 1-2% NaCl sebagai pengganti air minum selama 9-12 bulan menyebabkan hipertensi pada tikus yang memiliki morfologi hipertensi mirip dengan manusia (Badyal dkk., 2003).

Diet tinggi garam 8% selama 4 minggu sebanyak 3 mL perhari mampu meningkatkan tekanan darah tikus wistar baik tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, maupun tekanan arteri rata-rata, akan tetapi pemberian diet tinggi garam tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap denyut jantung (Lailani dkk., 2013).

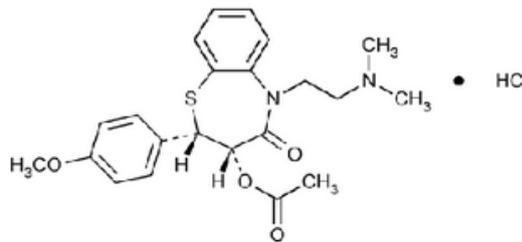
Pemberian NaCl yang berlebih khususnya natrium dapat menyebabkan hipertensi melalui peningkatan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler sehingga dapat meningkatkan volume cairan ekstraseluler. Meningkatnya volume cairan ekstraseluler berpengaruh terhadap peningkatan volume darah dan memicu terjadinya hipertensi (Nuraini, 2015).

Pemberian larutan garam pada tikus dilakukan dengan teknik sonde yaitu teknik pemberian kepada hewan coba melalui rongga mulut dengan menggunakan spuit dan jarum suntik tumpul. Pemberian larutan garam dengan teknik sonde dimaksudkan untuk memastikan agar tidak ada yang terbuang atau tersisa (Lailani dkk., 2013).

2. Diltiazem hidroklorida

Diltiazem hidroklorida merupakan obat antihipertensi golongan *calcium channel blocker* yang pada pemakaian oral mempunyai bioavailabilitas sebesar 40% karena mengalami metabolisme lintas pertama di hepar dan memiliki waktu paruh 4-8 jam (Tjay dan Rahardja, 2002).

Diltiazem hidroklorida memiliki bobot molekul 450,98. Diltiazem hidroklorida berupa serbuk hablur atau hablur kecil putih, tidak berbau, melebur pada suhu 210°C disertai peruraian, mudah larut dalam kloroform, metanol, asam format, dan dalam air, agak sukar larut dalam etanol mutlak, serta tidak larut dalam eter (Depkes RI, 1995).



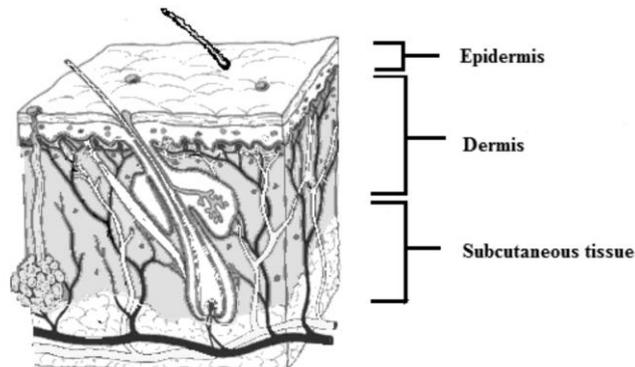
Gambar 1. Struktur Kimia Diltiazem HCl (USP30-NF25, 2007)

Mekanisme aksi diltiazem hidroklorida yaitu menghambat masuknya kanal ion kalsium ekstrasel ke dalam sel sehingga dapat mengurangi penyaluran impuls, kontraksi myocard dan dinding pembuluh darah, menghasilkan penurunan frekuensi denyut jantung dan daya kontraksi jantung hingga kebutuhan oksigen pada pembebanan fisik dan emosional menurun (Tjay dan Rahardja, 2002).

3. Anatomi dan fisiologi kulit

Kulit merupakan organ terluas dari tubuh manusia yang meliputi luas sekitar 2m² pada orang dewasa dan akan menerima sepertiga aliran darah yang mengalir ke seluruh tubuh. Kulit terdiri dari tiga lapisan yang berbeda-beda

namun terhubung oleh suatu jaringan dan masing-masing lapisan berperan penting dalam menjaga integritas kulit (Patel dkk., 2012).



Gambar 2. Anatomi dan Fisiologi Kulit (Patel dkk., 2012)

Gupta dkk (2012) menyatakan bahwa kulit manusia terdiri dari 4 bagian yang saling berhubungan dengan jaringan yaitu :

a. Stratum korneum

Stratum korneum merupakan lapisan kulit terluar yang menghalangi zat kontak dengan permukaan kulit. Stratum korneum terdiri dari 10 sampai 20 sel lapisan, 5-15% lipid termasuk fosfolipid, dan 75-85% protein terutama keratin. Air adalah komponen penting dari stratum korneum yang berfungsi sebagai *plasticizer* untuk mencegah keretakan stratum korneum dan berperan sebagai faktor pelembab alami yang menjaga kekenyalan (Gupta dkk., 2012).

b. Viable epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit yang terletak di antara stratum korneum dan dermis yang memiliki ketebalan berkisar 50-100 μm (Gupta dkk., 2012). Epidermis terdiri dari berbagai lapisan, di antaranya stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal (Patel dkk., 2012).

Stratum basal akan mengalami pembelahan sel secara terus menerus untuk memperbarui lapisan epidermis, adanya proliferasi ini akan menghilangkan *horney cells* yang sudah mati pada permukaan kulit. Sel-sel yang dihasilkan oleh stratum basal bergerak ke atas untuk menggantikan lapisan kulit yang lain dan mengalami keratinisasi untuk membentuk lapisan kulit terluar pada stratum korneum (Tortora dan Grabowski, 2006; Wilson dan Waugh, 1996).

c. Viable dermis

Dermis memiliki ketebalan berkisar 2000-3000 μm (Gupta dkk., 2012) dan terdiri dari jaringan ikat, folikel rambut dan kelenjar keringat (Sachan dkk., 2013).

Pasokan darah pada viable dermis memiliki peranan penting dalam pengaturan suhu tubuh termasuk juga dalam memberikan nutrisi dan oksigen ke dalam kulit saat mengeluarkan racun dan produk limbah. Pembuluh darah kapiler berjarak 0,2 mm dari permukaan kulit dan memberikan kondisi larut air untuk sebagian besar molekul yang menembus penghalang kulit. Pasokan darah tersebut membuat konsentrasi permeasi dermis sangat rendah dan perbedaan konsentrasi yang dihasilkan di epidermis memberi kekuatan untuk mendorong permeasi transdermal (Tortora dan Grabowski, 2006; Wilson dan Waugh, 1996).

d. Hipodermis

Hipodermis atau jaringan lemak subkutan berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak, membantu mengatur suhu, memberi nutrisi dan perlindungan mekanis yang mendukung jaringan dermis dan epidermis (Patel dkk., 2012).

Syarat dari pengiriman obat transdermal yaitu, obat harus menembus tiga lapisan kulit dan mencapai sirkulasi sistemik sedangkan dalam kasus pemberian

obat topikal, yang terpenting hanya penetrasi melalui stratum korneum dan kemudian retensi obat di lapisan kulit yang diinginkan (Tortora dan Grabowski, 2006; Wilson dan Waugh, 1996).

4. Sistem penghantaran obat transdermal

Sistem penghantaran obat transdermal merupakan suatu sistem yang dapat menghantarkan sediaan obat melewati jaringan kulit epidermis atau dermis dan masuk dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai efek terapi (Alam dkk., 2013). Sistem penghantaran obat transdermal bertujuan untuk menurunkan efek samping yang disebabkan oleh terapi secara oral. Prinsip sediaan transdermal yaitu menghantarkan obat melalui epidermis untuk mencapai efek sistemik pada waktu tertentu (Patel dkk., 2012). Film transdermal yang ditempelkan pada kulit akan melepaskan obat pada dosis tertentu melalui kulit dan masuk ke dalam aliran darah (Hafeez dkk., 2013).

Sistem penghantaran obat transdermal menawarkan banyak keuntungan dibandingkan injeksi maupun oral, di antaranya rejimen dosis sederhana hanya sekali seminggu aplikasi sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Dhiman dkk., 2011), meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi di saluran cerna dan tidak mengalami metabolisme lintas pertama, penurunan frekuensi dosis karena durasi obat lebih lama, dapat digunakan untuk obat dengan jendela terapi sempit, dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan (Patel dkk., 2012).

Sistem penghantaran obat transdermal juga memiliki kelemahan, antara lain dapat menyebabkan iritasi kulit dan reaksi hipersensitifitas, tidak cocok untuk

obat dengan dosis yang tinggi (Patel dkk., 2012), dermatitis kontak pada daerah penggunaan yang disebabkan oleh komponen sistem, diperlukan jeda waktu pemberian yang signifikan, permeabilitas kulit yang buruk akan membatasi jumlah obat yang berpenetrasi ke dalam kulit (Sachan dkk., 2013) dan hanya untuk obat yang memiliki berat molekul kurang dari 500 dalton (Dhiman dkk., 2011).

Sistem penghantaran obat transdermal akan memindahkan molekul obat dari satu lapisan kulit ke lapisan kulit lain yang disebut dengan permeasi. Menurut Gupta dkk (2012) rute permeasi transdermal dibagi menjadi beberapa cara, yaitu :

a. Absorpsi perkutan

Rute permeasi obat yang ketika digunakan secara topikal obat akan terlepas dari pembawa dan berdifusi ke dalam stratum korneum atau kelenjar sebum. Proses difusi menyebabkan gradien konsentrasi hingga mencapai mikrosirkulasi kulit dan obat akan dibawa oleh aliran darah kapiler sehingga dengan cepat terdistribusi ke seluruh tubuh (Gupta dkk., 2012).

b. Absorpsi transepidermal

Rute transepidermal merupakan rute permeasi yang menyebabkan obat menyebar melalui matriks lipid secara terus menerus (Patel dkk., 2012). Rute transepidermal bertanggung jawab terhadap difusi pada kulit. Permeasi melalui rute transepidermal melibatkan proses partisi ke dalam stratum korneum kemudian obat dengan segera mencapai pembuluh darah (Gupta dkk., 2012).

c. Absorpsi transfolikular (*Shunt Pathway*)

Rute transfolikular merupakan rute permeasi sekunder yang melibatkan kelenjar sebaceous dan ektrin untuk melewati stratum korneum. Molekul obat yang kontak dengan permukaan kulit akan berpenetrasi ke dalam kulit melalui tiga jalur utama, yaitu kelenjar keringat, folikel rambut, dan kelenjar sebaceous (disebut *shunt* atau rute *appendageal*) atau langsung melalui stratum korneum (Gupta dkk., 2012).

Sediaan penghantaran obat transdermal merupakan suatu sediaan yang terdiri dari beberapa komponen dasar pembentuk sediaan. Patel dkk (2012) menyebutkan bahwa beberapa komponen dasar dalam sediaan penghantaran obat transdermal adalah :

a. Matriks polimer

Polimer merupakan tulang punggung dari sistem penghantaran obat transdermal yang mengendalikan laju pelepasan obat (Dhiman dkk., 2011) Matriks polimer dalam sistem penghantaran obat transdermal dibuat berlapis-lapis, lapisan terluar untuk mencegah hilangnya obat dan lapisan dalam sebagai perekat atau pengatur laju pelepasan obat. Desain matriks polimer mempertimbangkan kriteria tertentu seperti laju pelepasan obat, keseimbangan adhesi dan kohesi, sifat fisikokimia obat, kompatibilitas dan stabilitas dengan komponen lain pada kulit untuk mencapai sistem penghantaran obat transdermal yang efektif (Patel dkk., 2012).

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, polivinil pirolidon (Dhiman dkk., 2011).

b. Obat

Obat merupakan komponen penting dalam sistem penghantaran obat transdermal. Parameter yang digunakan untuk melihat obat yang ideal untuk sistem penghantaran obat transdermal adalah sifat fisikokimia dan sifat biologis obat (Patel dkk., 2012).

Sifat fisikokimia di antaranya, obat memiliki derajat kelarutan dalam minyak dan air (idealnya tidak lebih 1 mg/mL), memiliki berat molekul kurang dari 1.000 dalton, memiliki nilai pH antara 5 sampai 9, obat tidak terlalu asam atau basa karena akan terionisasi cepat pada pH fisiologis, sedangkan sifat biologi di antaranya, obat merupakan senyawa yang efektif pada dosis rendah idealnya kurang dari 25 mg/hari, memiliki waktu paruh pendek, tidak menyebabkan iritasi dan alergi pada kulit, tidak menimbulkan reaksi imun pada kulit, dan stabil ketika kontak dengan kulit (Patel dkk., 2012).

c. Peningkat penetrasi

Peningkat penetrasi atau yang biasa disebut dengan *enhancer* digunakan untuk menurunkan sifat penghalang kulit dengan cara meningkatkan partisi ke dalam stratum korneum atau memodifikasi struktur stratum korneum untuk meningkatkan difusi obat (Patel dkk., 2012) sehingga permeabilitas stratum korneum meningkat dan efek terapi obat dapat dicapai dengan maksimal. Contoh peningkat penetrasi yaitu DMSO (Dhiman dkk., 2011).

Peningkat penetrasi ditambahkan ke dalam formulasi untuk meningkatkan difusi dan kelarutan obat melalui kulit yang reversibel sehingga menurunkan sifat penghalang kulit yang memungkinkan obat menembus jaringan kulit yang sesuai dan mencapai sirkulasi sistemik. Peningkat penetrasi harus non-iritan, non-sensitisasi, *non-phototoxic*, kompatibel secara fisika dan kimia dengan semua obat maupun bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi, menyebar dengan baik pada kulit, tidak merubah sifat penghalang awal dari kulit (Sachan dkk., 2013).

d. *Pressure sensitive adhesive (PSA)*

PSA adalah bahan yang membantu mempertahankan kontak antara sistem transdermal dengan permukaan kulit. PSA merupakan bahan yang dapat melekat kuat pada kulit, dapat dilepaskan dan tidak meninggalkan residu pada permukaan kulit. Bahan perekat antara lain poliisobutilen, poliakrilat, silikon, hot-melt PSAs (HMPSAs) (Patel dkk., 2012).

e. *Backing laminates*

Backing laminates mendukung seluruh sistem untuk melindungi sediaan dari paparan lingkungan luar yang dapat mengakibatkan kerusakan atau kehilangan obat oleh penguapan (Gaikwad, 2013).

Lapisan backing harus inert, harus fleksibel, tidak mengiritasi, memiliki kekuatan tarik yang baik dan memiliki tingkat transmisi uap air rendah sehingga tidak menghidrasi kulit dan permeabilitas obat ke dalam kulit lebih besar (Sachan dkk., 2013), contohnya etilen vinil asetat, polietilen, polipropilen, polivinil klorida, dan poliuretan (Gungor dkk., 2012).

f. *Release linear*

Release linear berfungsi untuk melindungi film selama penyimpanan dan *liner* harus dilepas terlebih dahulu sebelum digunakan pada kulit (Patel dkk., 2012). Idealnya, *release linear* harus mudah dilepaskan dari lapisan perekat dan tidak merusak struktur lapisan perekat. Contoh : etilena vinil asetat, alumunium foil atau kertas, silikon, fluorosilicone, polimer perfluorokarbon juga dapat digunakan (Williams, 2003).

g. *Plasticizer*

Plasticizer dalam sistem transdermal digunakan untuk memperbaiki kerapuhan dari polimer dan memberikan fleksibilitas pada sediaan transdermal. *Plasticizer* umumnya berupa cairan organik tidak mudah menguap atau padatan yang mencair pada temperatur rendah, dan ketika ditambahkan dengan polimer menyebabkan perubahan karakteristik fisik dan kimia (Gungor dkk.,2012).

Plasticizer telah banyak digunakan dalam formulasi mulai dari 5 sampai 20% (w/w basis kering) yang bertanggungjawab untuk kerekatan film dengan permukaan lain atau membran dan meningkatkan kekuatan film. Contoh : gliserol atau sorbitol 15% w/w basis kering, fosfat, ester asam lemak dan glikol derivatif (Sachan dkk., 2013).

Berbagai macam pelarut digunakan untuk melarutkan atau mendispersikan polimer atau obat dalam preparasi sistem transdermal, di antaranya kloroform, metanol, aseton, isopropanol dan diklorometan (Patel dkk., 2012).

5. Spektrofotometri ultraviolet

Spektrofotometri adalah teknik pengukuran konsentrasi suatu senyawa kimia yang di dasarkan pada absorpsi cahaya pada panjang gelombang tertentu. Konsentrasi senyawa kimia dalam larutan dapat ditentukan dengan mengukur absorbansi pada panjang gelombang tertentu (Harris, 2007). Pengukuran serapan pada daerah ultraviolet dapat diukur pada panjang gelombangnya 190-380 nm (Depkes RI, 1995).

Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas cahaya yang di teruskan oleh larutan zat penyerap berbanding lurus dengan tebal dan konsentrasi larutan. Hukum Lambert-Beer memiliki beberapa pembatasan, yaitu sinar yang dianggap monokromatis, penyerapan dalam suatu volume mempunyai luas penampang yang sama, senyawa yang menyerap larutan tersebut tidak bergantung dengan bahan lain yang ada dalam larutan, tidak terjadi flouresensi dan indeks bias tidak tergantung dengan konsentrasi larutan (Gandjar dan Rohman, 2012).

6. Metode *non invasive blood pressure*

Metode pengukuran tekanan darah non invasif merupakan metode pengukuran tekanan darah menggunakan manset yang ditempelkan pada ekor hewan uji untuk menutup jalannya aliran darah. Setelah deflasi, salah satu dari beberapa jenis sensor tekanan darah non invasif ditempatkan pada distal manset oklusi untuk memantau tekanan darah (Malkoff, 2011).

Metode non invasif dirancang untuk memberikan rasa nyaman dan hangat pada hewan, mengurangi stres hewan, dan meningkatkan aliran darah ke ekor hewan. Suhu inti tubuh binatang pengerat sangat penting untuk pengukuran

tekanan darah yang akurat dan konsisten, hewan harus memiliki aliran darah yang cukup di bagian ekor untuk menghasilkan sinyal tekanan darah (Malkoff, 2011). Penggunaan metode non invasif memiliki banyak keuntungan diantaranya, tidak memerlukan pembedahan, mudah dalam mengoprasikan, dan dapat digunakan pada pengukuran tekanan darah berulang hewan uji yang sadar selama percobaan berlangsung. Sedangkan untuk kerugiannya adalah tidak cocok untuk pengukuran tekanan darah diastolik, menciptakan stress yang signifikan, mengganggu banyak aspek pada sistem kardiovaskuler, tingkat ketepatan pengukuran tekanan darah secara tidak langsung sering dipertanyakan (Kurtz dkk., 2005).

Teknologi sensor tekanan darah non invasif dibagi ke dalam tiga jenis; *Photoplethysmography*, *Piezoplethysmography* dan *Volume Pressure Recording*.

a. *Photoplethysmography*

Photoplethysmography merupakan suatu teknologi berbasis cahaya yang pertama dan tertua. *Photoplethysmography* (PPG) menggunakan lampu pijar atau sumber cahaya LED yang menerangi tempat kecil di ekor hewan untuk merekam gelombang sinyal tekanan darah dan merekan denyut nadi. Adanya sensor ini menyebabkan kesulitan untuk memperoleh sinyal tekanan darah hewan yang berkulit hitam atau gelap dan juga dapat menyebabkan ekor hewan menjadi terbakar akibat kontak yang terlalu lama dengan sensor cahaya tersebut (Malkoff, 2011).

b. *Piezoplethysmography*

Piezoplethysmography merupakan suatu sensor yang menggunakan kristal peizoelektrik untuk merekam sinyal tekanan darah dan denyut jantung. Sensor

peizoelektrik lebih akurat karena pengukurannya jauh lebih sensitif dibandingkan sensor berbasis cahaya. Selain itu perbedaan pigmen kulit hewan bukan menjadi masalah dalam pengukuran tekanan darah menggunakan sensor peizoelektrik ini (Malkoff, 2011) .

c. *Volume Pressure Recording*

Volume Pressure Recording merupakan suatu teknologi sensor yang menggunakan transduser tekanan diferensial yang dirancang khusus untuk mengukur volume darah non invasif dibagian ekor. *Volume Pressure Recording* (VPR) secara simultan akan mengukur enam parameter, 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 lebih dari 950 gram (Malkoff, 2011).

Pengukuran tekanan darah non invasif teknologi sensor VPR dapat menggunakan alat CODA. Penggunaan alat CODA memungkinkan peneliti untuk terus mengamati hewan uji, dapat mengukur tekanan darah 8 hewan uji secara bersamaan dan tekanan darah akan ditampilkan pada satu layar komputer saja. Penggunaan alat CODA harus memperhatikan beberapa hal diantaranya, holder harus memberikan rasa nyaman pada hewan uji, menciptakan lingkungan yang rendah stres dan memungkinkan peneliti untuk mengamati perilaku hewan uji secara terus menerus. Penggunaan holder harus sesuai dengan ukuran hewan uji, karena sangat berpengaruh terhadap ketepatan pengukuran tekanan darah. Jika

holder terlalu kecil, akan membatasi ruang gerak hewan uji sehingga hewan uji tidak dapat bernapas dengan nyaman. Keadaan tersebut mendorong hewan uji untuk memanjangkan tubuhnya supaya dapat bernapas dengan nyaman, namun hal ini menyebabkan banyak pergerakan di ekor yang dapat mempengaruhi pengukuran tekanan darah menjadi tidak tepat (Malkoff, 2011).

7. Hewan uji

Percobaan dengan model hewan hipertensi telah banyak digunakan karena dapat menggambarkan faktor etiologi hipertensi pada manusia seperti asupan garam berlebih dan faktor genetik. Model hewan hipertensi harus memenuhi kriteria ideal, yaitu; harus layak pada hewan kecil, harus dapat memprediksi potensi agen antihipertensi, mengkonsumsi sejumlah kecil senyawa dan harus sebanding dengan beberapa bentuk hipertensi pada manusia (Badyal dkk., 2003).

Studi eksperimental hipertensi telah banyak dilakukan pada hewan percobaan seperti anjing, kelinci, monyet, babi, dan tikus. Namun, tikus adalah spesies hewan yang paling disukai untuk skrining obat antihipertensi (Badyal dkk., 2003). Tikus galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) dipilih sebagai hewan uji karena diketahui memiliki fisiologis tubuh yang mirip dengan fisiologis manusia dan memiliki rata-rata umur yang pendek, yaitu 1-2 tahun sehingga tepat digunakan sebagai hewan percobaan (Lailani dkk., 2013).

Penelitian menggunakan tikus jantan galur Wistar telah banyak dilakukan karena secara seksual dimorfisme pada tekanan darah ditemukan hampir semua jenis mamalia jantan mempunyai tekanan darah yang lebih tinggi dan lebih mudah mengalami peningkatan daripada betina (Lailani dkk., 2013), karena peran

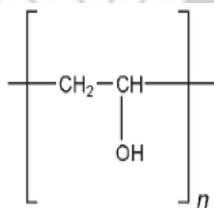
hormon testosteron yang dapat mempercepat terjadinya hipertensi dengan mengurangi ekskresi natrium, meningkatkan norepinefrin dalam plasma, dan mempercepat terjadinya glomerulosklerosis (Liu dan Ely, 2011).

Tikus yang mengalami hipertensi ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 150 dan tekanan darah diastolik ≥ 120 mmHg setelah pemberian diet tinggi garam selama 4 minggu (Lailani dkk., 2013) atau peningkatan tekanan darah $\geq 140/100$ mmHg dengan pemberian NaCl sebagai induktor hipertensi (Iswandana, 2012).

8. Monografi bahan

a. Polivinil alkohol

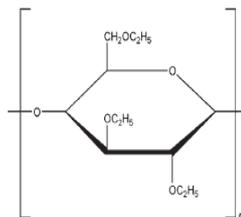
Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer sintesis larut air yang digunakan dalam formulasi sediaan transdermal untuk meningkatkan viskositas. PVA berupa bubuk granular berwarna krem, tidak berbau, larut dalam air, sedikit larut dalam etanol 95% dan tidak larut dalam pelarut organik (Rowe dkk., 2009)



Gambar 3. Struktur Kimia Polivinil Alkohol (Rowe dkk., 2009)

b. Etil selulosa

Etil selulosa (EC) merupakan polimer lipofilik yang umumnya digunakan dalam farmasi untuk sediaan oral maupun topikal. EC berbentuk serbuk berwarna putih, *free-flowing*, berasa hambar, mudah teroksidasi pada suhu tinggi. EC praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol dan air (Rowe dkk, 2009).

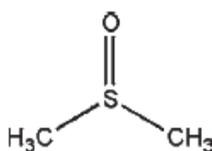


Gambar 4. Struktur Kimia Etil Selulosa (Rowe dkk., 2009)

c. Dimethyl sulfoxide

Dimethyl sulfoxide (DMSO) berupa cairan kental atau kristal tidak berwarna, tidak berbau atau karakteristik bau yang khas, rasa sedikit pahit, larut dengan air, alkohol dan eter. DMSO digunakan sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi sediaan transdermal karena mampu menggantikan air yang terikat pada stratum korneum yang disertai dengan ekstraksi lipid dan perubahan konfigurasi protein (Rowe dkk., 2009).

DMSO banyak digunakan sebagai peningkat penetrasi pada konsentrasi terendah 15% dan untuk meningkatkan permeabilitas yang signifikan memerlukan konsentrasi 60-80% (Rowe dkk., 2009). Penggunaan DMSO konsentrasi > 60% optimal dalam meningkatkan efektivitas sediaan, namun dapat menyebabkan kulit menjadi kemerahan, menyengat dan rasa terbakar (Jatav dkk., 2012).

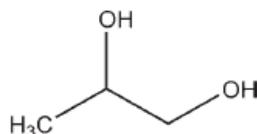


Gambar 5. Struktur Kimia Dimethyl Sulfoxide (Rowe dkk., 2009)

d. Propilenglikol

Propilenglikol (PG) berupa cairan kental tidak berwarna, tidak berbau, rasa sedikit pedas menyerupai gliserin, larut dalam aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin dan air, tidak larut dalam minyak mineral tetapi larut dalam minyak

esensial. PG secara umum digunakan sebagai *plasticizer* pada sediaan film (Rowe dkk., 2009).



Gambar 6. Struktur Kimia Propilenglikol (Rowe dkk., 2009)

e. Etanol

Etanol 96% 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 jernih tidak berwarna yang mudah menguap walaupun pada suhu rendah, dan mudah terbakar (Depkes RI, 1995).



Gambar 7. Struktur Kimia Alkohol (Rowe dkk., 2009)

f. Kloroform

Kloroform merupakan cairan yang mudah menguap, tidak berwarna, bau khas, rasa manis dan membakar, mudah larut dalam etanol mutlak P, eter P, dalam sebagian besar pelarut organik, minyak atsiri dan minyak lemak. Kloroform digunakan sebagai anestetik umum, pengawet, zat tambahan (Depkes RI, 1979)

F. Landasan Teori

Diltiazem hidroklorida merupakan obat golongan *calcium channel blocker* (CCB) yang berkhasiat sebagai antihipertensi. Diltiazem hidroklorida mempunyai bioavailabilitas sebesar 40% pada pemakaian oral karena mengalami metabolisme lintas pertama di hepar, dan memiliki waktu paruh 4 sampai 8 jam (Tjay dan

Rahardja, 2002). Diltiazem HCl di formulasikan dalam sediaan transdermal untuk meningkatkan bioavailabilitas obat.

Formulasi tadalafil patch transdermal yang mengandung DMSO sebagai peningkat penetrasi menunjukkan pelepasan yang maksimal karena obat berpenetrasi melalui kulit tikus hingga periode waktu lebih dari 24 jam (Faizan dan Chauhan, 2016). Film transdermal diltiazem HCl kombinasi polimer EC : PVP dengan peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide pada konsentrasi 15% secara in vitro menunjukkan sifat fisikokimia dan permeasi yang baik, dapat mempertahankan integritasnya ketika diaplikasikan ke kulit, dan pH berada pada kisaran pH kulit sehingga tidak ada iritasi kulit (Humama dan Shalini, 2015). Penambahan peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide konsentrasi 15,15% pada film transdermal diltiazem HCl dengan polimer PVA : EC rasio (7:3) memberikan hasil persentasi permeasi dan nilai fluks yang tinggi sehingga efektif dalam meningkatkan permeabilitas stratum korneum (Mayasari, 2016).

G. Hipotesis

Film transdermal diltiazem HCl dengan variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide mampu menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl sehingga efektif sebagai antihipertensi. Selain itu, variasi konsentrasi peningkat penetrasi dimethyl sulfoxide pada formulasi film transdermal diltiazem HCl berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah tikus jantan galur Wistar yang diinduksi NaCl.