

PENGARUH PENAMBAHAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* L.) TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA PIROKSIKAM

Setyo Tri Raharjo¹⁾, Eko Mugiyanto²⁾, Ainun Muthoharoh³⁾

^{1,2,3}, Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan
email: raharjotrisetyo@gmail.com

Piroxicam is one of the NSAID drug that common used in inflammation. Utilizing of herbal medicine along with synthetic drugs can lead to certain interactions, especially the occurrence of pharmacokinetic drug profile changes. The aim of this study is to determine the effect of addition of soursop leaf extract against pharmacokinetic piroxicam profile. The method used was cross sectional using 6 rabbits, the data were analyzed statistically with T test using SPSS version 21 program. The results showed that the piroxicam treatment had $C_{max} = 0.650 \mu\text{g} / \text{ml}$, $t_{max} = 3 \text{ hours}$, $t_{1/2} = 0.693 \text{ hours}$, and $AUC = 0.597 \text{ hours} \cdot \mu\text{g} / \text{ml}$, while on treatment of combination of piroksikam with soursop leaf extract have value of $C_{max} = 0,683 \mu\text{g} / \text{ml}$, $t_{max} = 1 \text{ hour}$, $t_{1/2} = 0,693 \text{ hours}$, and $AUC = 0,652 \text{ jam} \cdot \mu\text{g} / \text{ml}$. The result of data analysis using T test showed that there was significant difference in AUC value ($p < 0,05$). These results suggest that the addition of soursop leaf extract may affect the piroxicam pharmacokinetic profile.

Keywords: antiinflammatory, pharmacokinetics piroxicam, soursop leaf extract

A. PENDAHULUAN

Sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Selatan, yaitu Meksiko (Esmawati, 2015). Buahnya memiliki aroma dan rasa yang khas, daging buahnya berwarna putih susu, rasanya manis asam dan berbiji kecil (Hermawan, 2013). Tanaman sirsak digunakan sebagai pengobatan tradisional oleh masyarakat diberbagai negara. Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki efek antikanker, antikonvulsan, anti-arthritis, antiparasit, antimalaria, hepatoprotektif, antidiabetes, analgesik, antiinflamasi, anti rematik dan meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Patel, 2016).

Menurut hasil penelitian Hermawan dan Laksono (2013), tanaman sirsak

(*Annona muricata* L.) terutama daunnya mengandung *annonaceous acetogenins*. Sedangkan menurut penelitian Wurdianing, dkk. (2014) menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak positif mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat sintesis prostaglandin (Riansyah, dkk., 2015).

Inflamasi adalah suatu respon jaringan tubuh terhadap rangsangan fisik atau kimiawi yang merusak. Rangsangan ini menyebabkan terjadinya pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, bradikinin dan prostaglandin yang menimbulkan reaksi radang berupa panas, merah, bengkak, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan (Rahardjo, 2008).

Piroksikam merupakan obat golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) yang sering digunakan dalam kasus inflamasi seperti arthritis reumatoid dan osteoarthritis. Obat ini bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) (Syarif, dkk., 2007).

Seiring dengan berkembangnya zaman, banyak masyarakat yang mengkonsumsi obat herbal bersamaan dengan obat sintetik tanpa mengetahui dampak atau efek setelah pemakaian tersebut. Dari uraian di atas diketahui bahwa kandungan senyawa flavonoid dalam daun sirsak bersifat antiinflamasi karena mampu menghambat sintesis prostaglandin, sedangkan piroksikam juga bersifat antiinflamasi dan memiliki mekanisme kerja yang sama dengan senyawa flavonoid yang ada dalam daun sirsak. Sehingga apabila kedua senyawa tersebut dikonsumsi secara bersamaan kemungkinan akan mempengaruhi profil farmakokinetika obat piroksikam yang berpengaruh pada peningkatan atau penurunan efek obat piroksikam. Maka dari itu perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh penambahan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap profil farmakokinetika piroksikam.

B. METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental. Data dianalisis dengan Uji T menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) versi 21.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam USP dari PT. Interbat Surabaya, daun sirsak, aquadest pure, etanol 96%, PGA 1%, heparin, dapar fosfat, DMSO, Na CMC, NaCl 0,9%, ZnSO₄, Ba(OH)₂, kelinci.

Alat

Alat-alat yang digunakan adalah *beaker glass*, vortex, sentrifuge, spektrofotometer UV-Vis (SHIMADZU), kuvet, stopwatch, labu ukur, botol aquadest, gelas ukur, vial, neraca analitik (OHAUS), sonde, pisau cukur, mikropipet (SOCOREX), tabung reaksi, *rotary evaporator*, kertas saring dan peralatan kaca.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan pada bulan Oktober 2017 – bulan Juli 2018.

Prosedur Kerja

1. Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak

Proses pembuatan ekstrak daun sirsak dalam penelitian ini menggunakan etanol sebagai pelarut. Proses ekstraksi dilakukan menggunakan teknik maserasi. Ditimbang sebanyak 1 kg daun sirsak kering yang sudah diserbukkan, etanol dengan kadar 96% ditambahkan untuk melakukan ekstraksi dari serbuk ini selama kurang lebih 2 (dua) jam kemudian dilanjutkan maserasi selama 24 jam dengan beberapa kali pengadukan. Perbandingan serbuk daun sirsak dan etanol adalah 1:6. Kemudian disaring sehingga akan diperoleh filtrat dan residu. Filtrat yang didapatkan akan diteruskan ke tahap evaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu 60° C sehingga akhirnya diperoleh ekstrak kering.

2. Pembuatan Larutan Heparin 1000

I.U

Dipipet 2 ml heparin 5000 I.U, lalu tambahkan dengan NaCl 0,9% sampai volume 10 ml.

3. Penyiapan Plasma

Kelinci diadaptasikan terhadap lingkungan selama 2 minggu, kemudian kelinci dipuasakan selama 18 jam. Bulu telinga kelinci dicukur hingga bersih. Darah sebanyak 0,5 ml diambil dari vena marginal dengan menggunakan spuit, lalu masukkan dalam tabung reaksi yang telah berisi 0,5 heparin 1000 I.U. sebagai antikoagulan. Kemudian disentrifuge

selama 10 menit 3000 rpm, diambil bagian plasma.

4. Pembuatan Larutan Induk Piroksikam dan Larutan Seri Piroksikam

Ditimbang seksama 100 mg piroksikam baku, kemudian ditambahkan DMSO sebanyak 5 ml, setelah itu masukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Ditambahkan dengan dapar fosfat dan dicukupkan ad 100 ml sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 µg/ml.

Dari larutan induk baku masing-masing diambil 5 ml; 2 ml; 1 ml; 0,5 ml; 0,2 ml; dan 0,1 ml atau setara dengan konsentrasi 500 µg/ml; 200 µg/ml; 100 µg/ml; 50 µg/ml; 20 µg/ml; dan 10 µg/ml. Masukkan ke dalam labu ukur 10 ml lalu tambahkan dapar fosfat dan dicukupkan ad 10 ml.

5. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam

Dari masing-masing larutan seri piroksikam diambil sebanyak 1 ml, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan plasma 0,5 ml, dicampur menggunakan vortex. Kemudian tambahkan ZnSO₄ 1 ml dan Ba(OH)₂ 1 ml, dicampur menggunakan vortex dan disentrifuge selama 20 menit 3000 rpm. Setelah disentrifuge, supernatan dipisahkan dan dimasukkan ke dalam vial sebagai wadah, lalu dimasukkan ke dalam kuvet untuk diukur dengan

spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 200-400 nm.

6. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

Dari masing-masing larutan seri piroksikam diambil sebanyak 1 ml, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan plasma 0,5 ml, dicampur menggunakan vortex. Kemudian tambahkan ZnSO_4 1 ml dan Ba(OH)_2 1 ml, dicampur menggunakan vortex dan disentrifuge selama 20 menit 3000 rpm. Setelah disentrifuge, supernatan dipisahkan dan dimasukkan ke dalam vial sebagai wadah, lalu dimasukkan ke dalam kuvet untuk diukur dengan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 354,7 nm.

7. Prosedur Penentuan Konsentrasi Piroksikam dan Kombinasi Piroksikam + Ekstrak Daun Sirsak dalam Plasma

Bulu telinga kelinci dicukur hingga bersih. Darah sebanyak 0,5 ml diambil dari vena marginal dengan menggunakan spuit, lalu masukkan dalam tabung reaksi yang telah berisi 0,5 heparin 1000 I.U. sebagai antikoagulan. Kemudian disentrifuge selama 10 menit 3000 rpm, diambil bagian plasma, tambahkan ZnSO_4 1 ml dan Ba(OH)_2 1 ml, dicampur menggunakan vortex dan disentrifuge selama 20 menit 3000 rpm. Digunakan sebagai blanko. Sediaan piroksikam dan ekstrak daun sirsak diberikan per oral.

Piroksikam yang diberikan sebanyak 2 mg, ekstrak daun sirsak yang diberikan 390 mg/kgBB. Darah diambil sebanyak 0,5 ml dengan variasi waktu 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 dan 300 menit dan diperlakukan sama seperti blanko. Kemudian diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 354,7 nm

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Ekstraksi Daun Sirsak

Ekstraksi adalah proses penarikan kandungan kimia yang dapat larut dari suatu serbuk simplisia, sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut. Proses pembuatan ekstrak daun sirsak dalam penelitian ini menggunakan etanol 96% sebagai pelarut. Penggunaan etanol 96% dimaksudkan agar semua senyawa tersari dengan baik, karena etanol merupakan pelarut yang bersifat universal dan dapat mengekstraksi hampir semua senyawa metabolit (Djamil, 2009).

Sebanyak 1 kg daun sirsak kering yang sudah diserbukkan dimaserasi menggunakan etanol dengan kadar 96% selama 24 jam dengan beberapa kali pengadukan. Pengadukan ini berfungsi untuk memberikan keseimbangan konsentrasi bahan ekstraktif yang lebih cepat ke dalam cairan penyari, karena keadaan diam selama proses maserasi menyebabkan turunnya kecepatan perpindahan zat aktif sehingga perbedaan

konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel tetap terjaga. Perbandingan serbuk daun sisak dan etanol adalah 1:6 (1 kg daun sisak dalam 6 liter etanol 96%). Kemudian disaring sehingga akan diperoleh filtrat dan residu. Filtrat yang didapatkan akan diteruskan ke tahap evaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu 60° C sehingga akhirnya diperoleh ekstrak kental (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil ekstraksi daun sisak

Ekstrak	Bobot serbuk (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendemen (%)
Daun sisak	1000	51,66	5,166

2. Penyiapan Larutan Heparin 1000 I.U

Pembuatan larutan heparin 1000 I.U dilakukan dengan cara mengambil sebanyak 2 ml heparin 5000 I.U, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml, kemudian ditambahkan NaCl 0,9% sampai volume 10 ml. Tujuan pembuatan larutan heparin ini adalah untuk mencegah penggumpalan darah yang digunakan dalam penelitian atau sebagai antikoagulan.

3. Penyiapan Plasma

Pada penyiapan plasma, kelinci yang digunakan diadaptasikan terhadap lingkungan selama 2 minggu, hal ini dilakukan agar kelinci tidak mengalami stress. Kemudian kelinci dipuasakan selama 18 jam agar tidak ada partikel

asing yang terdapat dalam darah. Bulu telinga kelinci dicukur hingga bersih. Darah sebanyak 0,5 ml diambil dari vena marginal pada telinga kelinci dengan menggunakan spuit, lalu masukkan dalam tabung reaksi yang telah berisi 0,5 heparin 1000 I.U sebagai antikoagulan. Kemudian disentrifuge selama 10 menit 3000 rpm, setelah disentrifuge kemudian diambil bagian plasma.

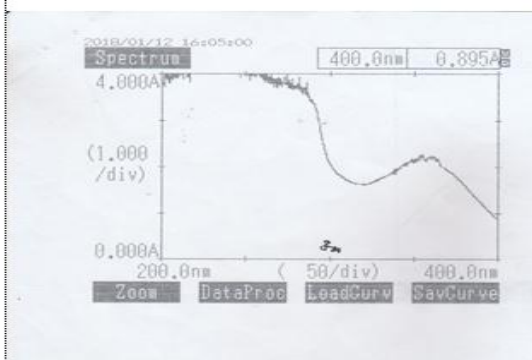
4. Pembuatan Larutan Induk dan Larutan Seri Piroksikam

Pembuatan larutan induk piroksikam dilakukan dengan cara menimbang 100 mg piroksikam baku, kemudian ditambahkan DMSO sebanyak 5 ml untuk melarutkan serbuk piroksikam. Setelah itu masukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan dapar phospat sampai volume 100 ml, sehingga didapatkan hasil larutan piroksikam dengan konsentrasi 1000 µg/ml. Dari larutan induk tersebut kemudian diambil sebanyak 5 ml; 2 ml; 1 ml; 0,5 ml, 0,2 ml; dan 0,1 ml, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan dapar phospat sampai volume 10 ml. Sehingga diperoleh larutan seri piroksikam 500 µg/ml; 200 µg/ml; 100 µg/ml, 50 µg/ml, 20 µg/ml dan 10 µg/ml.

5. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam

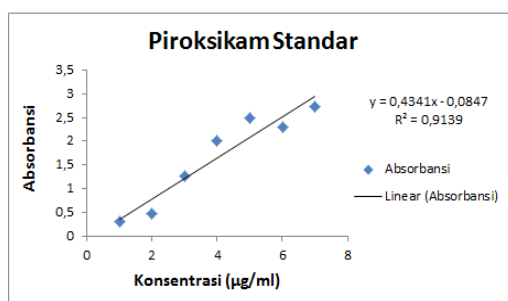
Panjang gelombang maksimum piroksikam diukur menggunakan

spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum piroksikam yang didapatkan dalam penelitian ini adalah 354,7 nm (Gambar 1), sedangkan panjang gelombang menurut hasil penelitian Shaikh, dkk. (2016) adalah 353 nm. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan kondisi penelitian. Panjang gelombang yang didapatkan kemudian digunakan untuk penentuan kurva baku piroksikam.



Gambar 1. Spektrum panjang gelombang maksimum piroksikam

6. Penentuan kurva baku piroksikam



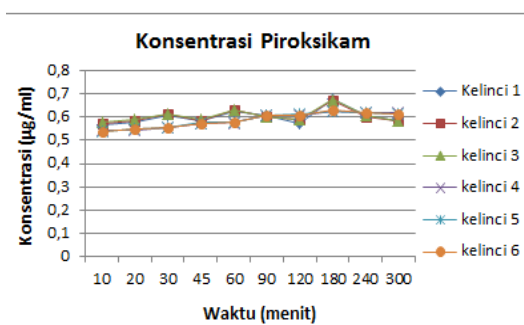
Gambar 2. Kurva baku piroksikam

Dari gambar di atas diperoleh harga persamaan regresi $y = 0,4341x - 0,0847$ dengan nilai $r^2 = 0,9139$

Nilai R^2 yang didapat dalam penentuan kurva baku piroksikam adalah 0,9139. Nilai R ini tidak dapat mencapai korelasi linier yang sempurna (mendekati 1), hal ini terjadi karena pengukuran dilakukan di dalam plasma yang memiliki komponen yang kompleks. Namun masih menunjukkan korelasi yang dapat diterima antara konsentrasi dan absorbansi.

7. Penentuan Konsentrasi Piroksikam dan Kombinasi Piroksikam + Ekstrak Daun Sirsak dalam Plasma

Pengukuran konsentrasi piroksikam dalam darah dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 354,7 nm.

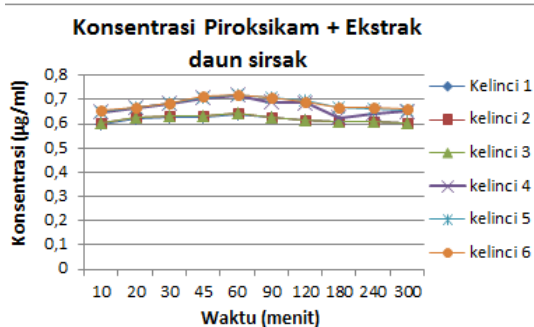


Gambar 3. Hasil konsentrasi piroksikam dalam darah

Dari gambar diatas dapat dilihat bahwa kadar piroksikam pada kelinci 1,2 dan 3 memiliki pola absorpsi sama, dimana absorpsi mulai meningkat pada menit ke-20, lalu menurun pada menit ke-45 kemudian meningkat lagi pada menit ke-60 dan mencapai puncak pada menit ke-180, lalu menurun kembali pada menit

ke-240. Sedangkan pada kelinci 4, 5 dan 6 absorpsi meningkat pada menit ke-20 dan mencapai puncak pada menit ke-180 lalu menurun kembali pada menit ke-240. Perbedaan meningkat atau menurunnya absorpsi obat dalam darah ini kemungkinan dipengaruhi oleh kondisi hewan uji (kelinci), hal ini juga mungkin terjadi karena adanya pengaruh dari sediaan itu sendiri.

Pengukuran konsentrasi piroksikam + ekstrak daun sirsak dalam darah dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 354,7 nm. Pada pengukuran konsentrasi ini kelinci diberikan kombinasi piroksikam dengan dosis 2 mg dan ekstrak daun sirsak dengan dosis 390 mg/kgBB.



Gambar 4. Hasil konsentrasi piroksikam + ekstrak daun sirsak dalam darah

Dari hasil pada (gambar 4) di atas dapat dilihat bahwa kadar piroksikam + ekstrak daun sirsak memiliki pola absorpsi sama pada semua kelinci kecuali kelinci 4. Pada kelinci 4 absorpsi mulai meningkat pada menit ke-20 dan mencapai puncak pada menit ke-60, lalu

menurun pada menit ke-90 dan meningkat kembali pada menit ke-240.

8. Penentuan Nilai C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, dan AUC Piroksikam dan Kombinasi Piroksikam dengan Ekstrak Daun Sirsak

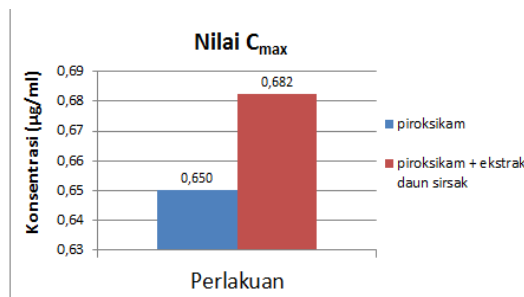
Hasil nilai C_{max} yang didapatkan pada perlakuan piroksikam adalah 0,650 µg/ml, sedangkan pada perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak adalah 0,683 µg/ml. Hasil ini menunjukkan bahwa nilai C_{max} pada perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak lebih besar dibandingkan nilai C_{max} pada perlakuan piroksikam (Gambar 5). Hal ini menunjukkan bahwa penambahan ekstrak daun sirsak dapat mempengaruhi terjadinya perubahan profil farmakokinetik piroksikam.

Pada penelitian ini waktu maksimum yang didapatkan untuk perlakuan piroksikam adalah pada menit ke-180 (3 jam), sedangkan untuk perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak adalah pada menit ke-60 (1 jam) (Gambar 6). Hasil ini menunjukkan bahwa waktu yang diperlukan obat untuk mencapai konsentrasi plasma puncak pada perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak lebih kecil dibandingkan dengan perlakuan yang hanya diberikan piroksikam, sehingga

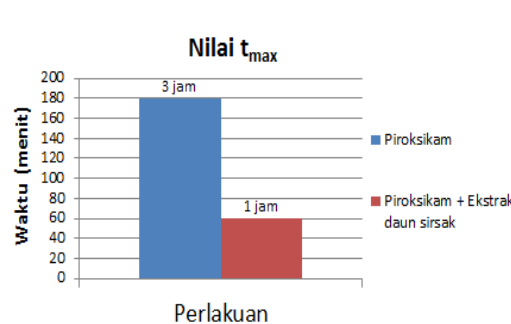
dapat dikatakan bahwa laju absorpsi kombinasi obat tersebut lebih cepat.

Nilai $t_{1/2}$ yang didapatkan pada perlakuan piroksikam adalah 0,693 jam, sedangkan nilai $t_{1/2}$ pada perlakuan kombinasi ekstrak daun sirsak adalah 0,693 jam (Gambar 7). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa nilai $t_{1/2}$ pada kedua perlakuan adalah sama yaitu 0,693 jam.

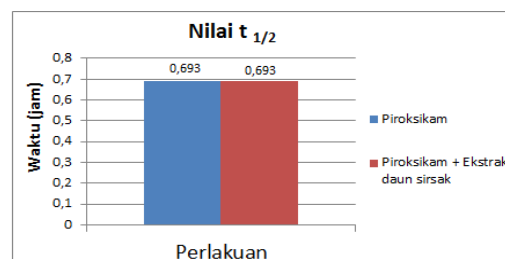
Nilai AUC yang didapatkan pada perlakuan piroksikam adalah 0,597 jam.µg/ml, sedangkan nilai AUC pada perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak adalah 0,652 jam.µg/ml (Gambar 8). Dari data ini dapat dilihat bahwa jumlah (kadar) obat yang diabsorpsi di dalam darah pada perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak lebih besar dibandingkan dengan perlakuan piroksikam. Sehingga dapat dikatakan bahwa dengan adanya penambahan ekstrak daun sirsak maka semakin banyak jumlah (kadar) obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Penambahan ekstrak daun sirsak ini menyebabkan terjadinya peningkatan nilai AUC dari piroksikam. Hal ini terjadi karena adanya interaksi antara piroksikam dengan ekstrak daun sirsak yang mempengaruhi nilai AUC piroksikam.



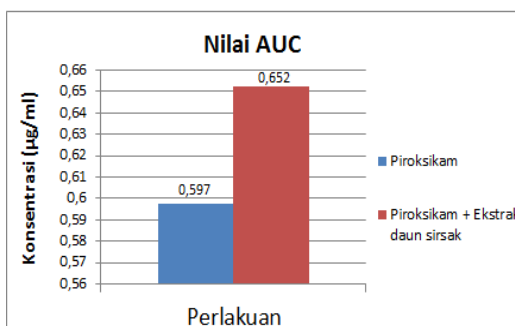
Gambar 5. Grafik nilai C_{max} piroksikam dan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak



Gambar 6. Grafik nilai t_{max} piroksikam dan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak



Gambar 7. Grafik nilai $t_{1/2}$ piroksikam dan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak



Gambar 8. Grafik nilai AUC piroksikam dan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak

Analisi Data

Data dianalisis dengan uji T menggunakan program SPSS versi 21. Nilai signifikan yang diperoleh pada pengujian C_{max} menggunakan uji T adalah 0,310, hasil ini berarti menunjukkan bahwa pada tingkat kepercayaan 95% tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara nilai C_{max} pada perlakuan piroksikam dan nilai C_{max} pada perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak, dimana nilai signifikan yang didapat lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$). Sedangkan pada pengujian nilai AUC secara statistik didapatkan nilai signifikan sebesar 0,028. Hasil ini menunjukkan nilai yang lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$). Hasil ini berarti menunjukkan bahwa pada tingkat kepercayaan 95% terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai AUC pada kedua perlakuan yang dibandingkan. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa penggunaan piroksikam dengan ekstrak daun sirsak secara bersamaan dapat mempengaruhi profil farmakokinetik piroksikam.

D. SIMPULAN

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Penambahan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat

mempengaruhi profil farmakokinetika piroksikam.

2. Terjadi perubahan profil farmakokinetik piroksikam setelah pemberian bersamaan dengan ekstrak daun sirsak pada hewan kelinci, yaitu terjadinya peningkatan nilai C_{max} , t_{max} , dan AUC dari piroksikam. Nilai C_{max} , t_{max} , dan AUC yang didapatkan pada perlakuan piroksikam secara berturut-turut adalah 0,650 µg/ml, 3 jam, 0,597 jam.µg/ml, sedangkan nilai C_{max} , t_{max} , dan AUC yang didapatkan pada perlakuan kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak secara berturut-turut adalah 0,683 µg/ml, 1 jam, 0,652 jam.µg/ml.
3. Terjadi peningkatan konsentrasi obat piroksikam setelah pemberian bersamaan dengan ekstrak daun sirsak.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bagaimana interaksi yang terjadi ketika ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan piroksikam digunakan secara bersamaan.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek antiinflamasi yang dihasilkan dari kombinasi piroksikam dengan ekstrak daun sirsak.
3. Perlu dilakukan penelitian mengenai kombinasi piroksikam dengan ekstrak lain.

E. REFERENSI

- Esmawati, E. (2015). Pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah dan histologi pankreas tikus (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi aloksan. *Skripsi*, Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Hermawan, G.P., Laksono, H. (2013). Ekstraksi daun sirsak (*Annona muricata* L.) menggunakan pelarut etanol. *Jurnal Teknologi Kimia dan Industri*, 2(2), 111-115.
- Patel, Ms. Sejal., Dr. Patel, J.K. (2016). A review on a miracle fruits of *Annona muricata*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 5(1), 137-148.
- Hermawan, G.P., Laksono, H. (2013). Ekstraksi daun sirsak (*Annona muricata* L.) menggunakan pelarut etanol. *Jurnal Teknologi Kimia dan Industri*, 2(2), 111-115.
- Wurdianing, I., Nugraheni, SA., dan Rahfiludin, Z. (2014). Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap profil lipid tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Gizi Indonesia*. 3(1), 7-12.
- Riansyah, Y., Mulqie, L., Choesrina, R. (2015). Uji aktifitas antiinflamasi ekstrak etanol daun ubi jalar ungu (*Ipomoea Batatas* (L.) Lamk) terhadap tikus wistar jantan. Bandung. UNISBA.
- Rahardjo, R. (2008). *Kumpulan kuliah farmakologi edisi 2* (hal.500). Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC.
- Syarif, A., dkk. (2007). *Farmakologi dan Terapi edisi 5*. Jakarta: Balai penerbit FKUI.
- Djamil, R., Anelia, T. (2009). Penapisan Fitokimia, Uji BSLT, dan Uji Antioksidan Ekstrak Metanol beberapa Spesies Papilionaceae. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 7(2), 65-71.
- Shaikh, S.M., Rathi, P.B., and Panzade, P.S. (2016). New assay method uv spectroscopy for determination of piroxicam in pharmaceutical formulation. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*. 5(5), 50-59.