

PENGARUH EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA PARACETAMOL PADA HEWAN UJI KELINCI GALUR AUSTRALIA

Kukuh Wahyu Yunianto¹⁾, S.Slamet²⁾, Wulan Agustin Ningrum³⁾

^{1,2,3}PROGRAM STUDI S1 FARMASI

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN MUHAMMADIYAH PEKAJANGAN

Jl. Raya Ambokembang No. 8, Kedungwuni Pekalongan, Jawa Tengah, Indonesia

Email : kukuhwahyuyunianto47@gmail.com

ABSTRACT

Paracetamol is a medicine that has the properties as analgesic and antipyretic commonly used for babies, kids, and elderly. Soursop originally comes from Dutch “Zuurzak”, which means “acid pouch”. Ordinary people use soursop leaves as analgesic and antioxidants. The aim of this research was to investigate the effect of pharmacokinetic profiles on paracetamol administration with soursop herbal leaves extracts given to Australian rabbit testing animals. This research used Cross Over Design method by using 6 rabbit’s tails. Each rabbit got the same treatment. Single paracetamol treatment and paracetamol + soursop leaves extract. Plasma was taken from rabbits’ veins by the span 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 minutes. The result showed the paracetamol administration + soursop extract leaves can decrease value, accelerate time, and increase the value of AUC. The result data of pharmacokinetic parameters was tested by using T-Test analysis testing SPSS program 21 version. According to the result of research, it can be conclude that there is an effect to pharmacokinetic profile by the administration of paracetamol + soursop extract leaves.

Keyword: Analgetic, Paracetamol, Soursop Extract Leaves

ABSTRAK

Obat paracetamol mempunyai khasiat sebagai analgetik dan antipiretik biasa digunakan untuk bayi, anak-anak, dan orang lanjut usia. Sirsak berasal dari bahasa belanda Zuurzak, yang mempunyai arti “Kantung yang asam”. Masyarakat biasa menggunakan daun sirsak sebagai analgesik dan antioksidan. Tujuan penelitian untuk meneliti pengaruh profil farmakokinetik pada pemberian paracetamol dengan ekstrak daun sirsak yang diberikan kedalam hewan uji kelinci galur Australia. Metode yang digunakan rancangan cross over design menggunakan objek 6 ekor kelinci. Setiap kelinci mendapatkan perlakuan yang sama. Perlakuan paracetamol tunggal dan paracetamol bersama ekstrak daun sirsak. Plasma diambil pada vena kelinci dengan rentang waktu 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 menit. Hasil menunjukkan pemberian paracetamol bersama ekstrak daun sirsak dapat menurunkan nilai C_{max} , mempercepat waktu t_{max} , dan menaikkan nilai AUC. Data hasil parameter farmakokinetik diuji menggunakan analisis uji T-Test menggunakan program SPSS versi 21. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan adanya pengaruh pada profil farmakokinetik pada pemberian paracetamol bersama ekstrak daun sirsak.

Kata kunci : Analgetik, Paracetamol, ekstrak daun sirsakPemisah Seksi (Berkelanjutan).....

1. PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara yang memiliki keanekaragaman hayati yang beragam ada sekitar 30.000 jenis tanaman yang tumbuh. Namun demikian baru sekitar 7000 tanaman yang diteliti dan mempunyai khasiat untuk obat dan kurang lebih 2500 jenis tanaman diantaranya merupakan tanaman obat (Obat Herbal Tradisional). Kekayaan sumber daya alam tersebut kemudian

dimanfaatkan oleh masyarakat untuk kebutuhan sehari-hari sebagai tanaman obat (Isnania,2014).

Salah satunya tanaman herbal yang sering digunakan adalah sirsak. Sirsak berasal dari bahasa belanda Zuurzak, yang mempunyai arti “Kantung yang asam”. (Ratih) Sirsak (*Annona muricata*, Linn) adalah salah satu tanaman yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah dan Amerika Selatan, kandungan senyawa dalam daun sirsak yang sudah di

lakukan penelitian oleh Dian Febriani dkk, adalah adanya senyawa golongan alkaloid, flavonoid, kuinon, seteroid, tannin, seskuiterpenoid dan polifenolat (Febriani dkk,2015). Penggunaan daun sirsak bisa juga digunakan sebagai analgetik, penelitian yang dilakukan Raffilia Irfa dan Jhons Fatriyadi Suwandi menunjukan kandungan senyawa daun sirsak bisa digunakan sebagai analgesik (peredas rasa sakit) yang kuat serta bersifat sebagai antioksidan. Sifat antioksidan yang terkandung dalam daun sirsak dapat mengurangi pembentukan asam urat melalui penghambatan produksi enzim xantin oksidase (Irfa,2016).

Nyeri adalah sebuah perasaan tidak nyaman pada organ tertentu. Hal tersebut bisa terjadi karena adanya kerusakan jaringan (Amir,2012). Obat adalah bahan tunggal atau campuran yang digunakan dalam upaya meringankan, pencegahan dan penyembuhan penyakit (Syamsuni,2006). Pengobatan sendiri (Swamedikasi) biasanya dilakukan oleh masyarakat untuk mengobati penyakit yang ringan dan biasa diderita masyarakat. Obat – obat yang termasuk golongan obat bebas dan obat bebas terbatas yang relatif aman bila digunakan sendiri. Analgesik merupakan suatu bahan kimia yang digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Analgesik terbagi dalam 2 kelompok yaitu golongan opioid dan non-opioid. Analgesik opioid selain memiliki khasiat sebagai analgesik juga memiliki efek seperti opium. Analgesik opioid digunakan untuk nyeri sedang sampai berat. Analgesik non opioid sering kita sebut dengan NSAID dan golongan NSAID obat yang di resepkan diantaranya asam mefenamat, paracetamol dan ibu profen (Nugroho,2016).

Obat paracetamol mempunyai khasiat sebagai analgetik dan antipiretik biasa digunakan untuk bayi, anak-anak, dan orang lanjut usia. Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Paracetamol merupakan salah satu obat yang banyak digunakan oleh masyarakat (Amir S,2012).

Akhir – akhir ini penggunaan obat herbal meningkat dengan pesat dilihat dari data ekspor dan impor Indonesia menunjukan pada tahun 2013 mencapai US\$ 23,44 juta, sedangkan pada tahun 2014 pada periode januari – juni tercatat nilai ekspor US\$ 29,13 juta dan untuk nilai impor pada tahun 2013 mencapai US\$ 7,26 juta sedangkan tahun 2014 periode januari-juni nilai impor tercatat US\$ 1,54 juta masyarakat Indonesia menyimpan obat untuk tujuan swamedikasi meningkat dengan tingkat

penyimpanan tertinggi di rumah tangga Provinsi di DKI Jakarta (56,4%) dan terendah di Nusa Tenggara Timur. Dari hasil riset kesehatan daerah tahun 2013 sudah pasti diperkirakan penggunaan obat herbal akan digunakan bersama dengan obat kimia.

Tujuan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan profil farmakokinetika paracetamol yang terjadi apabila diberikan bersamaan dengan ekstrak daun sirsak pada hewan uji kelinci galur Australia.

Adapun manfaat dari penelitian ini yaitu sebagai berikut Bagi masyarakat sebagai pengetahuan bila penggunaan ekstrak daun sirsak bila digunakan bersamaan dengan obat paracetamol dapat mempengaruhi efek terapi analgetik dan antipiretik, tenaga medis sebagai acuan untuk pemilihan dalam pemberian sebagai terapi pengobatan analgetik dan antipiretik, manfaat untuk peneliti diharapkan bisa menambah keterampilan peneliti dalam menggunakan alat-alat dalam laboratorium farmakognosi dan farmakologi.

2. METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental dalam laboratorium. Data dianalisis dengan uji T-Test menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 21

B. Bahan

Adapun bahan yang nantinya saya gunakan dalam penelitian yaitu Ekstrak Daun Sirsak, Paracetamol, aquadest, TCA 5 %, Metanol, DMSO₄, Etanol 96 % dan Heparin

C. Alat

Alat – alat yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu sebagai berikut politube, oven, rotary evaporator, beker glass, vortex, sentrifuge, spektrofotometer (Shimadzu), stopwatch, labu ukur, botol aquadest, gelas ukur, neraca analitik (Ohaus), animal box, spuit, pisau cukur, vial, mikropipet (Socorex), tabung heparin, stopwatch, kertas saring.

D. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kelinci jantan galur Australia dengan BB 1,5 – 2 kg.

E. Penentuan Konsentrasi Paracetamol Dalam Plasma Dengan Pemberian Peroral

Pengujian dilakukan dengan metode *Cross Over Design* menggunakan 6 kelinci. Pemberian paracetamol pada

hewan kelinci dengan metode ini dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel. 3.1 Pemberian Paracetamol pada kelinci dengan metode *Cross Over Design*

NO	Perlakuan Hewan Uji		
1	Kelinci A	Hewan Uji Kelinci Istirahatkan Selama 2 Minggu	Kelinci A
2	Kelinci A		Kelinci A
3	Kelinci A		Kelinci A
4	Kelinci A		Kelinci A
5	Kelinci A		Kelinci A
6	Kelinci A		Kelinci A

Keterangan :

A = Penyiapan Paracetamol Tunggal

B = Penyiapan Paracetamol + Ekstrak daun Sirsak

Prosedur penentuan konsentrasi Paracetamol dalam plasma :

- Bulu telinga kelinci dicukur hingga bersih.
- Sediaan diberikan secara peroral, pengambilan plasma pada waktu 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, dan 300 menit.
- Darah 0,5 ml diambil dari vena marginal dengan cara plasma diambil menggunakan spuit, lalu tampung dalam tabung reaksi berisi 0,5 ml heparin 1000 I.U sebagai antikoagulan, tambahkan TCA 5 % 1 ml kemudian disentrifuge selama 10 menit, 2500 rpm, diambil beningan 1 ml, tambahkan 2 ml etil asetat selanjutnya divortex, selanjutnya bagian beningan diambil menggunakan corong pisah, beningan diuapkan dalam oven dengan suhu 60⁰ C. Kemudian diukur dengan spektrofotometer ultraviolet dengan panjang gelombang 395 nm.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Determinasi Tanama Sirsak

Determinasi tanaman dilakukan dilaboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan. Yogyakarta. Tujuan determinasi untuk mengetahui dan memastikan spesies tanaman yang digunakan dalam penelitian ini. Hasil determinasi tanaman yaitu *Annona muricata* L famili Annonaceae.

B. Pembuatan Simplisia

Daun sirsak yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari desa Banjarsari, Kecamatan Talun, Kabupaten Pekalongan.

Pemanenan daun sirsak dipetik dari daun keempat dari pucuk ke arah pangkal ranting, kenapa menggunakan daun keempat dari pucuk karena kandungan senyawanya lebih banyak dibandingkan daun yang ada dipucuk (Setyorini, H. A, dkk,2016). Selanjutnya tahap sortasi basah daun sirsak dibersihkan dari bahan asing atau bahan yang berbahaya. Tahap sortasi basah segera dilakukan setelah pemanenan untuk menghindari adanya mikroba sehingga tidak mencemari hasil panen. Dilanjutkan tahap pencucian menggunakan air bersih dan air mengalir, supaya daun yang digunakan bersih bebas dari partikel asing dan kotoran yang menempel pada daun yang langsung hilang ikut mengalir.

Tahap selanjutnya adalah proses pengeringan, pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatis sehingga mutu simplisia tetap terjaga. Pengeringan dilakukan dibawah sinar matahari ditutup menggunakan kain hitam untuk menghindari kerusakan senyawa akibat sinar ultraviolet dan memper cepat proses pengeringan. Pengeringan daun dilakukan selama 1-3 hari. Tahap selanjutnya adalah sortasi kering memastikan tidak ada kotoran yang menempel ketika proses pengeringan berlangsung.

Dilanjutkan dengan tahap pembuatan serbuk, daun yang sudah melewati sortasi kering kemudian dilakukan penyerbukan menggunakan blender untuk memperkecil ukuran partikel sehingga pada waktu ekstraksi dapat memperluas kontak sehingga dapat meningkatkan interaksi dengan pelarut dan hasil ekstraksi yang optimal. Pada proses penyerbukan terjadi kerusakan dinding sel yang menyebabkan pelarut dapat masuk dan menarik senyawa dengan mudah yang terdapat dalam sel dan menghasilkan jumlah ekstrak yang optimal. (Dian, N. R, dkk,2016).

Selanjutnya proses pengayakan serbuk,simplisia dengan ayakan nomer 40. Kemudian ditimbang 1 kg. Simplisia disimpan dan masukan kedalam wadah yang inert, maksudnya wadah yang tidak dapat bereaksi dengan simplisia, tidak beracun dan mampu mempertahankan mutu simplisia. Simplisia dimasukan dalam wadah yang terbuat dari kaca dan disimpan di tempat yang terlindung cahaya.

C. Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak

Serbuk simplisia di timbang 1 kg direndam menggunakan pelarut etanol 96% dengan dilakukan penggojokan setiap 2 jam dan dilanjutkan selama 24 jam. Pelarut etanol digunakan untuk melarutkan senyawa yang terkandung dalam simplisia. Alasan penggojokan dilakukan untuk mempercepat mencapai keseimbangan konsentrasi antara simplisia dengan pelarut. Dilanjutkan proses penyaringan sehingga didapatkan filtrat dan residu. Selanjutnya filtrate masuk ke tahap evaporasi menggunakan alat *Rotary Evaporator* dengan suhu 60°C . Alat *Rotary Evaporator* digunakan untuk memisahkan pelarut dengan ekstrak sehingga didapatkan ekstrak kental. Kemudian dimasukan ke dalam almari pengering untuk menghilangkan pelarut yang masih tertinggal sehingga jadi ekstrak kering.

Tabel 4.1 Perhitungan Hasil Ekstrak

Berat Simplisia	Jumlah Ekstrak	Rendemen
1 Kg	47,63 gr	4,7 %

Hasil rendemen menunjukkan nilai 4,7, nilai rendemen yang bagus menunjukkan nilai 10 %. Hasil rendemen menunjukkan mutu simplisia semakin kecil nilai rendemen maka mutu simplisia kurang baik.

D. Uji Fitokimia

Tujuan uji fitokimia untuk meneliti adanya kandungan senyawa aktif yang ada dalam ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan menggunakan pereaksi tertentu. Analisis dalam uji fitokimia bersifat kualitatif sehingga data yang dihasilkan bersifat kualitatif. Pada umumnya kandungan senyawa yang terdapat dalam tumbuhan adalah senyawa golongan alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, flavonoid, tannin, polifenol, dan kuinon. Untuk mengetahui kandungan – kandungan senyawa tersebut dibutuhkan beberapa pereaksi tertentu yang digunakan.

Tabel 4.2 Hasil Uji Fitokimia

No	Golongan Senyawa	Ekstrak Daun Sirsak
1	Alakaooid	+
2	Flavanoid	+
3	Saponin	+
4	Triterpenoid dan Streroid	+
5	Kuinon	+

6	Tanin	+
7	Fenol	+

(+) Mengandung Senyawa

(Sumber Data diolah,2018)

(-) Tidak Mengandung Senyawa

Penentuan Panjang Gelombang Paracetamol

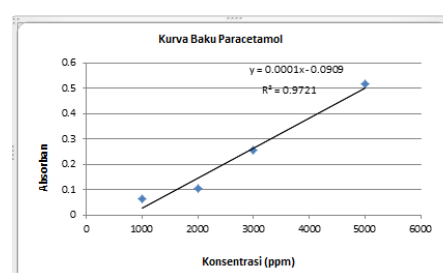
Penentuan panjang gelombang maksimal pada penelitian ini didapat panjang gelombang maksimal pada 395 nm. Panjang gelombang maksimal ini digunakan untuk pengukuran selanjutnya yaitu untuk absorbansi sampel kurva baku maupun sampel uji pada penentuan kadar paracetamol plasma. Hasil serapan panjang gelombang maksimal 395 nm, ini tidak sama dengan penelitian lain yaitu panjang gelombang 243 nm (Rusdiana, et al,2009). Hal itu dikarenakan adanya perbedaan pelarut yang digunakan sehingga menyebabkan perubahan panjang gelombang maksimum yang didapat.

Hasil pengukuran absorbansi tiap konsentrasi 1000 ppm, 2000 ppm, 3000 ppm, 5000 ppm dapat dilihat pada tabel 4.3 di bawah ini.

Tabel 4.3 Data Serapan Kurva Baku Paracetamol

Konsentrasi	Absorbansi
1000 ppm	0,065
2000 ppm	0,104
3000 ppm	0,256
5000 ppm	0,519

(Sumber Data diolah,2018)



Gambar 4.1 Kurva Baku Paracetamol (Sumber Data diolah,2018)

Dari hasil absorbansi konsentrasi 1000 ppm, 2000 ppm, 3000 ppm, 5000 ppm didapatkan persamaan regresi $Y = 0,0001x - 0,0909$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9721$. Harga koefisien korelasi (r) mendekati nilai 1 artinya hubungan yang linier antara konsentrasi dan serapan yang menunjukkan nilai absorbansi analit berbanding lurus dengan peningkatan konsentrasi yang didapat. Koefisien relasi (r) memenuhi persyaratan koefisien korelasi (r)

yang antara 0,998 – 1,002. Persamaan regresi dapat digunakan untuk menghitung konsentrasi paracetamol dalam plasma (S Musiam,2017).

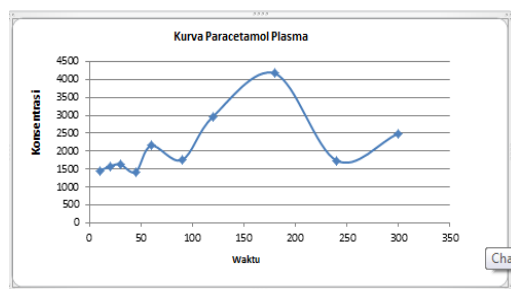
E. Hasil Uji Paracetamol Tunggal dan Paracetamol + Ekstrak Daun Sirsak

Pemberian paracetamol yang dosisnya sudah dikonfersi ke hewan uji kelinci galur Australia dengan replikasi 6 kelinci percobaan. Konsentrasi yang didapat pada hewan uji, dapat dilihat pada tabel 4.4 dibawah ini.

Tabel 4.4 Data Kosentrasi Paracetamol Plasma

Waktu (menit)	Konsentrasi (mg)
10	1457
20	1573
30	1633
45	1420
60	2153
90	1757
120	2967
180	4167
240	1737
300	2497

Sumber Data diolah,2018



Gambar 4.2 Kurva Paracetamol Plasma (Sumber Data diolah,2018)

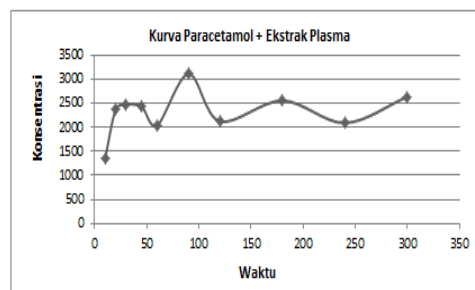
Pemberian paracetamol + ekstrak daun sirsak ke hewan uji kelinci galur Australia dengan replikasi 6 kelinci percobaan. Konsentrasi yang didapat pada hewan uji, dapat dilihat pada tabel 4.5 dibawah ini.

Tabel 4.5 Konsentrasi Paracetamol + Ekstrak Plasama

Waktu (menit)	Konsentrasi (ppm)
10	1360
20	2360
30	2470
45	2423
60	2047
90	3107
120	2123
180	2553

240	2090
300	2633

(Sumber Data diolah,2018)



Gambar 4.3 Kurva Paracetamol + Ekstrak Daun Sirsak (Sumber Data diolah,2018)

Pada penelitian ini parameter yang digunakan adalah C_{max} , T_{max} dan AUC. Parameter C_{max} adalah konsentrasi maksimum obat dalam plasma, obat diabsorpsi secara sistemik untuk dapat memberikan efek terapeutik dan menunjukkan kadar toksik obat dalam plasma. T_{max} waktu yang diperlukan obat untuk mencapai konsentrasi maksimum setelah obat diberikan secara peroral. AUC yaitu parameter yang menentukan jumlah total obat yang mencapai sirkulasi siskemik. Hasil C_{max} dapat dilihat pada tabel 4.6 di bawah ini.

Tabel 4.6 Data C_{max} Paracetamol Tunggal dan C_{max} Paracetamol + Ekstrak Daun Sirsak

C_{max} Paracetamol	C_{max} Paracetamol + Ekstrak daun Sirsak
4167 mg	3107 mg

(Sumber Data diolah,2018)

Hasil C_{max} paracetamol plasma 4167 mg sedangkan hasil paracetamol + ekstrak 3107 mg. Paracetamol tunggal memiliki C_{max} lebih besar dibandingkan dengan C_{max} paracetamol bersama ekstrak. Hal ini menunjukkan hasil C_{max} paracetamol tunggal lebih tinggi dari C_{max} paracetamol + ekstrak daun sirsak. Hasil ini sesuai dengan penelitian P. Simaremare dkk. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jus buah durian dapat mempengaruhi kinetika absorpsi paracetamol dengan menurunkan nilai CP_{max} serta meningkatkan T_{max} , hal ini disebabkan kandungan karbohidrat pada jus buah durian dapat berinteraksi dengan paracetamol.

Hasil $T_{\max}$ paracetamol plasma dan paracetamol + ekstrak daun sirsak dapat dilihat di tabel 4.7 dibawah ini.

Tabel 4.7 Data $T_{\max}$ Paracetamol dan $T_{\max}$ Paracetamol + Ekstrak daun Sirsak

$T_{\max}$ Paracetamol	$T_{\max}$ Paracetamol + Ekstrak daun Sirsak
180 Menit	90 Menit

(Sumber Data diolah,2018)

Hasil $T_{\max}$ paracetamol plasma terjadi pada menit ke 180 sedangkan Paracetamol + Ekstrak daun sirsak pada menit ke 90. Paracetamol + Ekstrak memiliki waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan paracetamol tunggal. Penelitian ini menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian pengaruh jus buah durian terhadap profil farmakokinetik pada tikus putih

Perlakuan	N	Std. Deviasi	Std, Error	Signifika n
AUC	6	35,44385	14,469 69	,000
$C_{\max}$	6	17,88854	7,3029 7	,000

janta galur wistar, yang menunjukan hasil jus buah durian dapat mempengaruhi kinetika absorpsi paracetamol dengan mempercepat $T_{\max}$ paracetamol.

$T_{1/2}$ adalah waktu yang dibutuhkan untuk eliminasi obat sehingga hanya tertinggal separuh didalam tubuh selama pemasukan yang kontan. Hasil penlitian ini didapatkan nilai $t_{1/2}$ 3013 jam.

Hasil AUC pada penelitian ini dapat dilihat di tabel 4.8

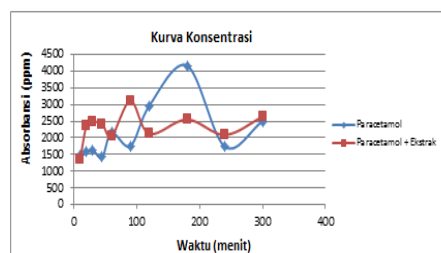
Tabel 4.8 Hasil AUC Paracetamol Tunggal dan Paracetamol + Ekstrak Daun Sirsak

AUC Paracetamol Tunggal	AUC Paracetamol + Ekstrak Daun Sirsak
2153.333	2351.667

(Sumber Data diolah,2018)

Pada tabel di atas menunjukkan nilai AUC pemberian Paracetamol bersama Ekstrak daun Sirsak lebih besar dari pada pemberian paracetamol tunggal. Hal ini menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian pengaruh jus buah

durian terhadap profil farmakokinetik pada tikus putih janta galur wistar. Hasil penelitian menunjukkan pemberian jus buah durian mempengaruhi kinetika eliminasi paracetamol menurunkan nilai V_d dan meningkatkan nilai AUC. Adanya peningkatan AUC pada pemeberian paracetamol + ekstrak daun sirsak menunjukkan obat terikat dalam protein plasma lebih besar yang menyebabkan nilai AUC lebih besar.



Gambar 4.4 Kurva Kombinasi Paracetamol Plasma dan Pracetamol + Ekstrak Plasma (Sumber Data diolah,2018)

F. Analisis Data Menggunakan Uji T-Test

Data hasil penelitian yang diperoleh kemudian dilanjut pengolahan data Uji T-Test secara SPSS (*Statistical Product and Services Solution*), pengujian uji T-Tet data dengan dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terkontrol. Data pengujian menggunakan T-Test untuk parameter AUC dan $C_{\max}$ dapat dilihat pada tabel 4.9 dibawah ini

Tabel 4.9 Data Uji T-Test

Data statistik hasil uji menggunakan T-Test parameter yang diuji nilai $C_{\max}$ dan AUC. Hasil data menunjukkan bahwa pada paracetamol tunggal dan paracetamol bersama ekstrak daun sirsak adanya perbedaan secara signifikan. Pada tingkat kepercayaan 95 %, mengapa menggunakan tingkat kepercayaan 95 %, dikarenakan dalam tubuh hewan banyak faktor yang mempengaruhi seperti kondisi tubuh hewan. Hasil uji T-Tets didapatkan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 ($P > 0,05$).

G. Kesimpulan

Hasil menunjukan adanya pengaruh pada profil farmakokinetik pada pemberian paracetamol + ekstrak daun sirsak. Data hasil nilai $T_{\max}$ paracetamol plasma ke 180 menit, sedangkan paracetamol bersama ekstrak daun sirsak plasma ke 90 menit. Nilai $C_{\max}$ Paracetamol dalam plasma 4167 mg sedangkan konsentrasi paracetamol + ekstrak daun sirsak 3107 mg. Nilai AUC paracetamol plasma 2153,333 sedangkan nilai AUC paracetamol + ekstrak daun sirsak 2351,667

DAFTAR PUSTAKA

- A. Syamsuni. (2006). *Ilmu Resep*. Jakarta: EGC Direktorat Obat Asli Indonesia. hal 28-29
- Badan POM. (2001). *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 2*. Jakarta: Depkes RI. hal 25
- Badan POM. (2013). *Pedoman Cara Pembuatan Simplisia yang Baik*. Jakarta:
- Damayanti, R. (2013). *Buah dan Daun Ajaib Tumpas Segala Penyakit*. Yogyakarta : GIGA PUSTAKA, pp: hal 113
- Febriani D, Mulyanti D, Rismawati E. (2015). Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*). *Jurnal Prosiding Penelitian SpeSIA Unisba*.
- Gandjar G.I, Rohman A. (2007). *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: PUSTAKA PELAJAR
- Harrbord, J. B. (1987). *Metode Fitokimia : Penentuan cara modern menganalisis tumbuhan*. Bandung : ITB hal 84 – 147.
- Harmita. (2009). *Analisis Fisikokimia Potensiometri & Spektroskopi*. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC
- Isnania, F, Frenly W. (2014). Aktivitas Diuretik dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal. Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado*.
- Irfa R, Suwandi F.J. (2016). Studi Pustaka Khasiat Daun Sirsak (*Annona muricata*) dalam Menurunkan Nyeri pada Pasien Gout Arthritis. *Jurnal Majority Volume 5 Nomer 3*.
- Muschler. E. (1991). *Dinamika Obat*. Bandung: ITB
- Neldawati, R, Gusnedi. (2013). Analisis Nilai Absorbansi dalam penentuan kadar flavonoid untuk berbagai jenis daun tanaman obat. Padang: *Jurnal Jurusan Fisika, Universitas Negri Padang*.
- Ningsih, D. R. (2016). Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Serta Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri. Purwokerto : Jurusan Kimia FMIPA UNSOED, Molekul Vol. 11, No. 1.
- Nugroho U.P. (2016). Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol Pada Mencit Yang diinduksi Asam Asetat Menggunakan Analisis Isobologram. *Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Jember*.
- Putri, R, N. A. (2012). Uji Aktivitas Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazil). *Skripsi*. Jakarta. Universitas Islam Negri Syarif Hidayatullah.
- Rahardjo, R. (2008). *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Jakarta: EGC
- Rudy H, Hayati, M. A. F. (2014). Daya Hambat Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. Tasikmalaya: *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*.
- Santoso S. (2010). *Statistik Parametrik Konsep dan Aplikasi dengan Spss*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Shargel, L., Wu-Pong, S, Yu, A. B. C. (2013). *Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan*. Surabaya: Airlangga Universitas Press, pp:
- Siadi, K. (2012). Ekstrak Bungkil Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas*) sebagai biopestisida yang efektif dengan penambahan larutan NaCl. *Jurnal Mipa* 35 (2): 77-83
- Siska M, Alfian R. (2017). Validasi Metode Spektrofotometri UV pada Analisis Penetapan Kadar Asam Mefenamat dalam Sediaan Tablet Generik. Banjarmasin : *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*.
- Simaramere P, Andrie M, Wijianto B. (2013). Pengaruh Jus Buah Durian (*Durio zibethinus Murr.*) Terhadap Profil Farmakokinetik Parasetamol Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Jantan Galur Australia. *Traditional Medicine Journal Volume 18(3)*.
- Syarif A. (2012). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: UI
- H.T, Rahardja K. (2007). *Obat-obat Penting*. Jakarta: PT Gramedia.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., dan Kaur, H. (2011). Phytochemical Screening and Extraction: A Review. *Journal Internationale Pharmaceutical Scienia Volume 1 Issue 1*
- Wardana, Pramuda., dkk. (2015). Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Tumbuhan Gowok (*Syzygium polycephalum*). *Prosiding Seminar Nasional* C.143-C.147.
- Warta Ekspor. (2014). *Obat Herbal Tradisional*. Kementrian Perdagangan RI.
- Zirconia, Aisyah, Kurniasih, Nunung., Amalia, Vina., (2015). Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Daun Kembang Bulan (*Tithonia Diversifolia*) Dengan Metode Pereaksi Geser. *Jurnal al kimia Vol 2 No. 1*
- Zulizar A.A. (2013). *Pengaruh Parasetamol Dosis Analgesik Terhadap kadar serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar Jantan*. Semarang: *Jurnal Media Medika Muda*.