

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA IBUPROFEN

Sigit Dandy Prasetyo¹⁾, Eko Mugiyanto²⁾, Slamet³⁾

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

Abstract

*Pain is an unpleasant sensory and emotional feeling associated with various tissues damaged. The purpose of this study was to examine the pharmacokinetic profile changes from utilizing of single and combinaton ibuprofen with soursop extract leaf (*Annona muricata* L.). The design of this research was Cross Over Design method and analyzed with T-Test. The result of the study showed an increase in values of C_{max} and AUC also changes the value of t_{max} which was faster on ibuprofen combined with soursop extract leaf. The pharmacokinetic parameter values by the giving of single ibuprofen were $C_{max} = 860$ mcg/ml, $t_{max} = 3$ h, and $AUC = 264,34$ mcg/ml.jam, while the giving of ibuprofen plus soursop extract leaf $C_{max} = 3770$ mcg/ml, $t_{max} = 1.5$ hours, and $AUC = 1416.29$ mcg/ml.jam. From these results indicate that giving soursop leaf extract may affect the profile of ibuprofen pharmacokinetics.*

Keywords: *ibuprofen, analgesic, soursop extract leaf*

A. PENDAHULUAN

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya suatu jaringan yang mengalami kerusakan. Setiap orang mempunyai ambang toleransi nyeri yang berbeda-beda. Batas nyeri untuk suhu tubuh bersifat konstan yakni pada suhu 44-45°C (Nofianti, 2014). Rangsangan nyeri zat tertentu yang disebut mediator nyeri. Histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin termasuk dalam mediator nyeri. Prostaglandin mempunyai struktur yang mirip seperti asam lemak dan terbentuk dari asam arakidonat (Soekaryo, dkk., 2017).

Analgetik adalah bahan atau obat yang digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri atau sakit tanpa menghilangkan kesadaran (Pandey, 2013). Ada berbagai macam obat analgetik yang digunakan masyarakat dalam pengobatan nyeri, salah satunya yaitu ibuprofen (Atikaningrum, 2011). Ibuprofen termasuk dalam golongan AINS, obat ini bekerja dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX), enzim ini bertanggung jawab atas terbentuknya mediator nyeri seperti prostaglandin (Soekaryo, dkk., 2017).

Sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tanaman yang berasal dari Meksiko, Amerika Selatan (Esmawati, 2015). Tanaman sirsak banyak digunakan

sebagai tanaman obat. Banyak penelitian yang menyebutkan bahwa daun sirsak dianggap bagian yang paling mempunyai banyak khasiat (Rivai, dkk., 2013). Daun sirsak mengandung senyawa asetogenin yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi. Adanya kandungan minyak esensial dari daun sirsak dilaporkan dapat digunakan sebagai antipiretik, analgetik, antihipertensi, antiinflamasi, infeksi bakteri, antidiabetes dan antikanker (Soekaryo, dkk., 2017). Kandungan senyawa yang terdapat pada daun sirsak tersebut berfungsi sebagai analgetik yang kuat serta bersifat sebagai antioksidan (Irfa dan Jhons, 2016). Selain itu, Gerry, dkk., 2015., juga menyebutkan bahwa konsumsi rebusan daun sirsak (*Annona muricata* L.) adalah salah satu jenis terapi nonfarmakologi yang bertujuan untuk menurunkan nyeri karena senyawa yang terkandung dalam daun sirsak bersifat analgetik yang dapat mengurangi nyeri gout. mengubah profil farmakokinetika dari ibuprofen, perubahan tersebut bisa terjadi peningkatan konsentrasi dari obat ibuprofen maupun penurunan konsentrasi dari ibuprofen tersebut. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap profil farmakokinetika ibuprofen.

B. METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan Uji *T-Test* untuk mengetahui adanya perubahan profil farmakokinetika setelah pemberian ibuprofen dan pemberian secara bersamaan antara ibuprofen dengan ekstrak daun sirsak.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Ibuprofen, Daun Sirsak, Etanol p.a 96 %, Heparin, NaCl 0,9 %, NaOH, TCA, Kloroform, Metanol dan Aquades.

Alat

Alat yang digunakan adalah Tabung Reaksi, Vortex, Sentrifuge, Beakerglass, Spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu), Labu Ukur, Gelas Ukur, Stopwatch (Seiko), Botol Aquades, Neraca Analitik (Ohaus), S spuit, Pisau Cukur, Vial, Micropipet (Socorex), Rotary Evaporator (Heidolph), Kertas Saring, Oven / Almari Pengering, Blender Animal Box, dll.

Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi STIKES Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan.

Definisi Operasional Variabel

1. Konsentrasi Ekstak Daun Sirsak yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 390 mg

2. Konsentrasi Ibuprofen yang digunakan untuk perlakuan yaitu 14 mg
3. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kelinci jantan *galur australia*.

Prosedur Kerja

1. Pembuatan Ekstrak Daun Sirsak

Proses pembuatan ekstrak daun sirsak dalam penelitian ini dibuat dengan menggunakan pelarut etanol 96 % dengan perbandingan 1:6. Ekstraksi yang dilakukan dengan metode maserasi.

2. Pembuatan Heparin 1000 I.U

Heparin 5000 I.U dipipet sebanyak 2 ml. Kemudian, tambahkan NaCl 0,9% ad 10 ml sehingga terbentuk larutan heparin 1000 I.U (Sarah, 2009).

3. Penyiapan Plasma

Kelinci diadaptasikan selama 2 minggu agar beradaptasi dengan lingkungan barunya. Puasakan kelinci selama 18 jam. Dari 6 kelinci diambil darahnya masing-masing sebanyak 0,5 ml, masukkan dalam tabung yang berisi heparin, tambahkan TCA 5% sebanyak 1 ml, lalu disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Selanjutnya, ambil supernatan yang diperoleh dan gunakan untuk membuat kurva baku dan kurva

kalibrasi ibuprofen (Simaremare, dkk., 2013).

4. Pembuatan Larutan Induk Baku Ibuprofen

Timbang ibuprofen baku sebanyak 0,5 gr, larutkan menggunakan NaOH 0,1 N. Pindahkan dalam politube 50 ml, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 10.000 mcg/ml atau 10.000 ppm (Simaremare, dkk., 2013).

5. Penentuan Panjang Gelombang Maksimal

Dari larutan induk baku dipipet sebanyak 1 ml, masukkan dalam tabung reaksi, tambahkan plasma hingga 0,5 ml, kemudian tambahkan TCA 5% sebanyak 1 ml. Centrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Setelah dilakukan sentrifuge, ambil 1 ml supernatan kemudian dipisahkan dan dimasukkan dalam tabung reaksi yang berbeda. Tambahkan kloroform sebanyak 2 ml, kemudian vortex lalu dicentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Bagian kloroform diambil dan diuapkan sampai terbentuk residu. Setelah terbentuk residu, tambahkan 2 ml metanol, masukkan kedalam kuvet dan diukur menggunakan spektrofotometri uv-vis pada

panjang gelombang 200-450 nm (Simaremare, dkk., 2013).

6. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen

Dari larutan induk baku 10.000 mcg/ml masing-masing diambil 8 ml; 6 ml; 4 ml; 2 ml; 1 ml, dan 0,5 ml atau setara dengan konsentrasi 8000 mcg/ml; 6000 mcg/ml; 4000 mcg/ml; 2000 mcg/ml; 1000 mcg/ml, 500 mcg/ml. Dari masing-masing konsentrasi tersebut tambahkan NAOH 0,1 N ad 10 ml sebagai seri larutan. Ambil 1 ml dari masing-masing seri larutan, masukkan dalam tabung reaksi, tambahkan plasma hingga 0,5 ml, kemudian tambahkan TCA 5% sebanyak 1 ml. Centrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Setelah dilakukan sentrifuge, ambil 1 ml supernatan kemudian dipisahkan dan dimasukkan dalam tabung reaksi yang berbeda. Tambahkan kloroform sebanyak 2 ml, kemudian vortex lalu dicentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Bagian kloroform diambil dan diuapkan sampai terbentuk residu. Setelah terbentuk residu, tambahkan 2 ml metanol, masukkan kedalam kuvet dan diukur menggunakan spektrofotometri uv-vis pada panjang gelombang 397,0 nm (Simaremare, dkk., 2013).

7. Penentuan konsentrasi ibuprofen dalam plasma

Sediaan A dan B diberikan secara peroral, cukur bulu telinga kelinci hingga bersih, kemudian ambil darah sebanyak 0,5 ml pada menit ke- 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300. Masukkan dalam tabung reaksi yang berisi 0,5 ml heparin, kemudian tambahkan TCA 5% sebanyak 1 ml. Centrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Setelah dilakukan sentrifuge, ambil 1 ml supernatan kemudian dipisahkan dan dimasukkan dalam tabung reaksi yang berbeda. Tambahkan kloroform sebanyak 2 ml, kemudian vortex lalu dicentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Bagian kloroform diambil dan diuapkan sampai terbentuk residu. Setelah terbentuk residu, tambahkan 2 ml metanol, masukkan kedalam kuvet dan diukur menggunakan spektrofotometri uv-vis pada panjang gelombang 397,0 nm (Simaremare, dkk., 2013).

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Determinasi Tanaman

Determinasi daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang diperoleh dari daerah Talun, Pekalongan, Jawa Tengah dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas

Ahmad Dahlan Yogyakarta. Determinasi tanaman sirsak bertujuan untuk memastikan jenis tanaman sirsak yang digunakan pada saat penelitian. Dari hasil yang didapat, famili tanaman tersebut adalah *Annonaceae* dengan spesies *Annona muricata* L.

2. Persiapan Sampel

Hasil daun sirsak setelah dilakukan penyerbukan adalah sebagai berikut.

Berat Awal (Daun Basah)	Berat Akhir (Daun Kering)	Berat Akhir (% Serbuk)
3000 gram	1500 gram	50%

3. Ekstrak

Hasil nilai rendemen yang didapat dari ekstrak daun sirsak adalah sebagai berikut.

Berat Simplisia	Berat Ekstrak (gram)	Rendemen (%)
Daun Sirsak 1 kg	47,63 gram	4.763 %

4. Penapisan Fitokimia

Kandungan senyawa ekstrak daun sirsak pada penelitian kali ini diuji dengan menggunakan uji penapisan fitokimia, yaitu berfungsi untuk mengetahui senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak daun sirsak. Hasil penapisan fitokimia

ekstrak daun sirsak dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Golongan Senyawa	Simplisia	Ekstrak	Keterangan
Alkaloid	+	+	Endapan berwarna kuning (Mayer) Endapan berwarna merah (Dragendroff)
Flavonoid	+	+	Warna kuning
Saponin	+	+	Terbentuk buih (stabil)
Triterpenoid & Steroid	+	+	Warna hijau kehitaman
Kuinon	+	+	Warna kuning kehijauan
Tanin	+	+	Endapan berwarna putih
Fenol	+	+	Warna hitam

Keterangan:
+ = Terdeteksi
- = Tidak Terdeteksi

5. Penentuan Dosis Ibuprofen

Dosis pemberian ibuprofen dapat ditentukan dengan melihat berat badan dari hewan uji yang akan digunakan. Dosis ibuprofen yang digunakan pada penelitian ini adalah 14 mg.

6. Pemberian Dosis Ekstrak Daun Sirsak

Pada penelitian Meisyayati dan Marisyah, 2015., menyebutkan bahwa pada dosis 100 mg/kgBB ekstrak daun sirsak menunjukkan adanya efek antiinflamasi pada tikus putih jantan galur wistar. Untuk itu perlu dilakukan penyesuaian dengan hewan uji kelinci dengan cara dikonfersikan. Dosis ekstrak daun sirsak yang digunakan dalam penelitian ini adalah 390 mg.

7. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen

Penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada rentang 200 – 450 nm.

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen yang didapat yaitu 397,0 nm.

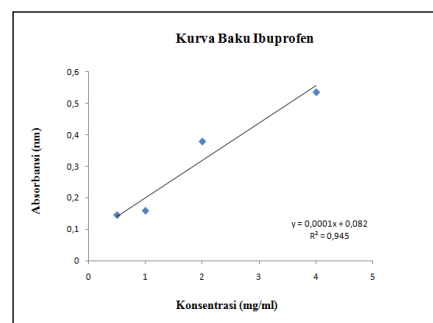
Pada penetapan ini hasil panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam plasma yang didapat yaitu 397,0 nm, sedangkan pada penelitian lain oleh Sarah, 2009., panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam darah yang didapat 230 nm. Perbedaan tersebut kemungkinan terjadi karena perbedaan bentuk sediaan ibuprofen yang digunakan. Pada penelitian Rikha Sarah sediaan yang digunakan yaitu berbentuk tablet, sedangkan pada penelitian ini sediaan yang digunakan yaitu berbentuk serbuk murni. Sehingga diperkirakan bahan pengisi dari tablet ibuprofen mempengaruhi penentuan panjang gelombang. Selain itu, faktor kondisi juga dapat mempengaruhi pengukuran penentuan panjang gelombang.

8. Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan kurva baku ibuprofen dari hasil pengukuran absorbansi sampel konsentrasi 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 mg/ml. Sehingga didapat hasil absorbansi masing-masing konsentrasi. Hasil absorbansi dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

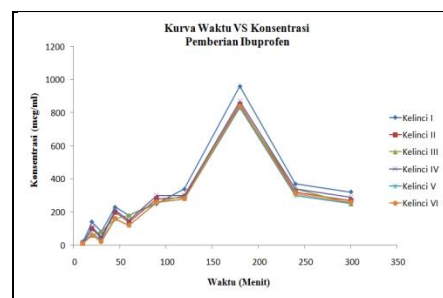
Konsentrasi (mg/ml)	Absorbansi (nm)
0,5 mg/ml	0,144 nm
1,0 mg/ml	0,158 nm
2,0 mg/ml	0,379 nm
4,0 mg/ml	0,536 nm

Persamaan regresi linier ibuprofen dilihat dari grafik absorbansi vs konsentrasi didapat persamaan regresi linier $y = 0,0001x + 0,082$ dengan nilai $r = 0,945$. Adapun gambar kurva baku yang diperoleh dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



9. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen

Hasil dari nilai konsentrasi pemberian obat ibuprofen secara tunggal dapat dilihat pada gambar berikut.

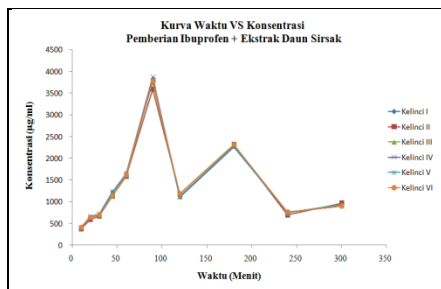


Pada kelinci ke-1 sampai ke-6 terlihat bahwa kadar maksimal dari pemberian ibuprofen secara tunggal

yaitu pada menit 180 atau 3 jam setelah pemberian obat. Hal tersebut dikarenakan belum adanya interaksi obat antara ibuprofen dengan ekstrak daun sirsak, sehingga proses absorpsi obat tidak mengalami gangguan. Setelah obat mengalami proses absorpsi dan jumlah obat yang siap diabsorpsi jumlahnya semakin sedikit maka proses absorpsi akan mengalami perlambatan yang akan mengakibatkan kadar obat dalam darah menurun (Sutanti, dkk. 2013).

10. Hasil Penetapan Kadar Ibuprofen + Ekstrak Daun Sirsak

Nilai konsentrasi pemberian ibuprofen dan ekstrak daun sirsak bersamaan dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Pada pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak dari kelinci ke-1 sampai kelinci ke-6, konsentrasi tertinggi yaitu pada menit ke 90 atau 1,5 jam setelah pemberian obat. Hal itu menunjukkan adanya perubahan waktu puncak antara pemberian

ibuprofen secara tunggal dengan pemberian ibuprofen + ekstrak daun sirsak secara bersamaan.

11. Penentuan Parameter Bioavailabilitas Ibuprofen

Farmakokinetik yaitu proses mulai dari masuknya obat ke dalam tubuh sampai dikeluarkan kembali. Termasuk dalam proses farmakokinetik ialah absorpsi, distribusi, biotransformasi / metabolisme, dan ekskresi obat (Rahardjo, 2008). Pada penelitian ini parameter bioavailabilitas yang dilihat yaitu C_{maks} , t_{maks} , $t_{1/2}$, dan AUC yang ditentukan dari rata-rata kadar yang diperoleh.

a. Penentuan Nilai C_{maks}

Nilai C_{maks} dari pelakuan pemberian ibuprofen dengan ekstrak daun sirsak bersamaan lebih besar dibandingkan dengan C_{maks} pemberian ibuprofen secara tunggal. Adapun data dari nilai rata – rata konsentrasi maksimum ibuprofen pada kelinci 1 – 6 disetiap perlakuan dapat dilihat pada table dibawah ini.

Sediaan	C_{maks} (mcg/ml)
Ibuprofen	865
Ibuprofen + Ekstrak Daun Sirsak	3770

Dilihat dari hasil tersebut menunjukkan adanya senyawa dari ekstrak daun sirsak yang dapat meningkatkan nilai C_{maks} dari ibuprofen. Salah satu senyawa yang terdapat pada ekstrak daun sirsak yaitu senyawa saponin. Saponin adalah inhibitor aktivitas enzim CYP450. Enzim ini banyak terdapat di usus dan hati, serta berperan pada proses metabolisme. Proses metabolisme obat dapat berkurang apabila adanya inhibisi dari enzim CYP450 baik metabolisme yang terjadi di usus atau hati. Jika ibuprofen diminum secara bersamaan dengan ekstrak daun sirsak, maka metabolisme ibuprofen di dalam usus kemungkinan akan berkurang sehingga terjadi peningkatan ibuprofen di usus. Akibat selanjutnya yang dapat terjadi yaitu peningkatan ibuprofen yang terabsorpsi (Sutanti dan Wahyuningsih, 2013).

b. t_{maks}

t_{maks} , dapat disamakan dengan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum setelah

pemberian suatu obat. Harga t_{maks} menjadi lebih kecil (berarti waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak sedikit) bila laju absorpsi obat menjadi lebih cepat (Shargel, dkk., 2012).

Harga t_{maks} pemberian ibuprofen secara tunggal dan pemberian bersamaan antara ibuprofen dengan ekstrak daun sirsak dapat dilihat pada table dibawah ini.

Sediaan	T_{maks} (Jam)
Ibuprofen	3
Ibuprofen + Ekstrak Daun Sirsak	1,5

Dari hasil tersebut berarti pemberian ibuprofen secara bersamaan dengan ekstrak daun sirsak dapat mempercepat waktu obat untuk mencapai konsentrasi maksimum. Hal tersebut juga dapat dipengaruhi oleh kandungan senyawa yang terdapat didalam ekstrak daun sirsak sehingga mempengaruhi laju absorpsi ibuprofen yang menjadi lebih cepat.

c. $t_{1/2}$

Waktu paruh adalah waktu yang dibutuhkan untuk mengubah jumlah obat yang

ada di dalam tubuh menjadi separuhnya selama eliminasi atau selama pemasukan yang konstan (Shargel, dkk., 2012).

Pada penelitian ini, nilai $t_{1/2}$ yang didapat yaitu 50,21 jam.

d. *AUC (Area Under Curve)*

AUC yaitu area di bawah kurva kadar obat dalam plasma-waktu. AUC, merupakan suatu ukuran dari jumlah bioavailabilitas suatu obat. AUC mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik (Shargel, dkk., 2012).

Nilai rata-rata AUC pada perlakuan pemberian ibuprofen dan pemberian bersamaan ibuprofen + ekstrak daun sirsak dapat dilihat pada tabel berikut.

Sediaan	Nilai AUC (mcg/ml.jam)
Ibuprofen	264,34
Ibuprofen + Ekstrak Daun Sirsak	1416,29

Jika dilihat dari nilai AUC, maka pada perlakuan pemberian obat ibuprofen secara tunggal lebih kecil dibandingkan saat pemberian ibuprofen dan ekstrak daun sirsak bersamaan. Hasil

penelitian ini sama dengan hasil penelitian yang dilakukan Sutanti dan Iis Wahyuningsih (2013) bahwa tablet ibuprofen yang diberikan bersamaan dengan ekstrak air herba pegagan yang mengalami peningkatan AUC pada ibuprofen. Jumlah kadar obat yang diabsorpsi dalam darah pada pemberian bersamaan antara ibuprofen dengan ekstrak daun sirsak menunjukkan nilai AUC yang lebih besar daripada pemberian ibuprofen secara tunggal pada hewan uji kelinci. Karena, AUC (area di bawah kurva kadar obat dalam plasma-waktu) adalah suatu ukuran dari jumlah ketersediaan hayati suatu obat. AUC mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik (Sarah R, 2009).

12. Analisis Data Menggunakan Uji T-Test

Pada penelitian ini data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan Uji *T-Test* secara SPSS (*Statistical Product and Services Solution*). Hasil pengujian menggunakan Uji *T-Test* untuk

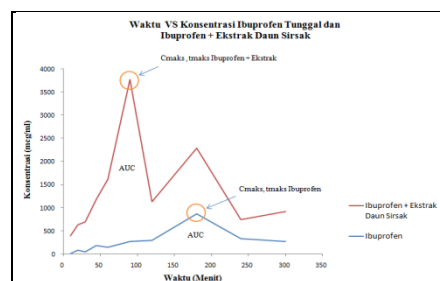
parameter farmakokinetik C_{maks} dan AUC dapat dilihat pada table dibawah ini.

Perlakuan	N	Rata-rata	Std. Deviasi	Rata-rata Std. Error	Signifikan
C_{maks}	6	-2905,00000	92,24966	37,66077	,000
AUC	6	-1151,94167	25,37943	10,36111	,000

Data statistik dari hasil uji *T-Test* nilai C_{maks} & AUC menunjukkan bahwa penggunaan ibuprofen tunggal dan ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak dapat dilihat bahwa ada perbedaan yang signifikan. Nilai signifikansi ibuprofen dalam darah lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$), hal tersebut berarti bahwa pada tingkat kepercayaan 95% terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian ibuprofen tunggal dan pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak.

Pada penelitian ini, pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak pada hewan uji dapat mengubah nilai AUC dan C_{maks} mengalami peningkatan serta adanya perubahan pada harga t_{maks} , dimana harga t_{maks} untuk pemberian ibuprofen tunggal pada 3 jam, sedangkan pada pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak yaitu t_{maks} pada 1,5 jam. Harga t_{maks} menjadi lebih kecil (berarti waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak sedikit)

Sehingga laju absorpsi obat menjadi lebih cepat (Shargel, dkk. 2012). Hal tersebut menunjukkan bahwa harga t_{maks} untuk pemberian ibuprofen dan ekstrak daun sirsak bersamaan membutuhkan waktu yang lebih sedikit untuk mencapai konsentrasi plasma puncak. Sehingga dapat dikatakan pemberian ibuprofen dan ekstrak daun sirsak bersamaan dapat mempengaruhi profil dari ibuprofen. Sebagai tambahan, berikut perbandingan nilai konsentrasi pemberian ibuprofen tunggal dan ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



D. KESIMPULAN

1. Pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak dapat mengubah profil farmakokinetik C_{maks} , t_{maks} dan AUC.
2. Pada pemberian ibuprofen tunggal didapatkan nilai profil farmakokinetik berturut-turut $C_{maks} = 860$ mcg/ml, $t_{maks} = 3$ jam, dan $AUC = 264,34$ mcg/ml.jam, sedangkan pada pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak nilai $C_{maks} = 3770$

mcg/ml, t_{maks} = 1,5 jam, dan AUC = 1416,29 mcg/ml.jam. Nilai $t_{1/2}$ pada penelitian ini yaitu 50,21 jam.

3. Pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak, nilai C_{maks} dan AUC mengalami peningkatan. Sedangkan t_{maks} pada pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak mengalami absorpsi yang lebih cepat dari pemberian ibuprofen tunggal.

E. SARAN

1. Disarankan ada penelitian lanjutan mengenai penggunaan ibuprofen tunggal dan ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak dilihat dari profil farmakodinamik.
2. Adanya penelitian lanjutan mengenai penggunaan ibuprofen dengan ekstrak daun lainnya.
3. Adanya penelitian lanjutan untuk melihat efek samping apa saja yang terjadi setelah pemberian ibuprofen bersama ekstrak daun sirsak.

F. DAFTAR PUSTAKA

1. Atikaningrum, D. A. (2011). Perbandingan Efektivitas Analgesik Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) dengan Aspirin Dosis Terapi Pada Mencit. *Skripsi*. Surakarta. Universitas Sebelas Maret.
2. Esmawati & Elis. (2015). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona*

Muricata L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Malang. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.

3. Gerry, K. F., Mulyadi., dan Kallo, V. (2015). Pengaruh mengkonsumsi rebusan daun sirsak terhadap penurunan nyeri pada penderita gout arthritis di wilayah kerja puskesmas pineleng. *eJournal Keperawatan (e-Kp)*, 3(2). 1 – 7.
4. Irfa R dan Jhons F. S. (2016). Studi Pustaka Khasiat Daun Sirsak (*Annona muricata*) dalam Menurunkan Nyeri pada Pasien Gout Arthritis. *Majority*. Vol.5, No.3. 145 – 150.
5. Meisyayati S dan Marisyah D. (2015). Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Sirsak sebagai Komplemen Natrium Diklofenak pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(2), 18 – 21.
6. Nofianti, T. (2014). Aktivitas analgetika infusa daun alpukat (*Persea americana*) pada mencit. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 12(1), 41 – 46.
7. Pandey, P. V., Bodhi, W., dan Yudistira, A. (2013). Uji efek analgetik ekstrak rumput teki

- (*Cyperus Rotundus* L.) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rottus Novergicus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT*, 2(02), 44 – 48.
8. Rahardjo, R. (2008). *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Jakarta: EGC, hal: 16 – 42.
 9. Rivai, H., Ernita, W. S., dan Rusdi. (2013). Pengaruh perbandingan pelarut etanol-air terhadap kadar senyawa fenolat total dan daya antioksidan dari ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.). *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 18(1), 35 – 42
 10. Sarah, R. (2009). Pemeriksaan Ketersediaan Hayati Dari Tablet Ibuprofen Pada Hewan Kelinci. *Skripsi*. Medan. Universitas Sumatera Utara.
 11. Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A. B. C. (2012). *Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan*. Surabaya: Airlangga University Press, hal: 460 – 461, 474 – 475, dan 777.
 12. Simaremare, P., Mohamad, A., Bambang, W. (2013). Pengaruh Jus Buah Durian (*Durio ziberthinus* Murr.) terhadap Profil Farmakokinetik Parasetamol pada Tikus Putih (*Rottus norvegicus* L.) Jantan Galur Wistar. *Traditional Medicine Journal*, 18(3). 178 – 186.
 13. Soekaryo, E., Setyahadi, S., dan Simanjuntak, S. (2017). Identifikasi Senyawa Aktif Fraksi Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn.) Sebagai Penghambat Siklooksigenase-2. *Skripsi*. Yogyakarta. UAD.
 14. Sutanti, D. W., dan Wahyuningsih, I. (2013). Bioavailabilitas tablet ibuprofen pada pemberian bersamaan dengan ekstrak air herba pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) pada kelinci jantan. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 3(1), 49 – 60.