

Research Article

The Effectivity Test Of Ethanolic Extract Of Soursop Leaves (*Annona muricata L.*) as an Antihyperuricemic on Sprague dawley White Rat (*Rattus novergicus*)

Savitry R. Maudy Djunaidi¹, Anita Lidesna Shinta Amat², Desi Indria Rini³, Maria Agnes Etty Dedy⁴

¹Medical Education Program, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana

²Department of Biomedical, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana

³Department of Biomedical, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana

⁴Department of Community Pharmacy, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana

* Savitry R. Maudy Djunaidi

Abstract

Background: Hyperuricemia is a condition where there is a metabolic disorders shown by increased of uric acid levels in the serum, such excessive amount of uric acid can manifest as gout. Soursop leaf (*Annona muricata L.*) contains active compounds that has the potential to reduce uric acid levels in rats.

Purpose: To determine the dose of ethanol extract of Soursop leaves that can reduce uric acid levels in rat's blood.

Method: This research was a true experimental, 24 white rats (*Rattus novergicus*) of Sprague Dawley were divided into 6 groups consisting of the normal control group without any treatment. the negative control group was induced by chicken liver juice, the positive control group was given allopurinol 18 mg /200gBB, and the 3 treatment groups that was given soursop extract with leveled dosage (10, 40 and 70 mg/200gBW) for 12 days. The difference between uric acid before and after the treatment of each group, The changes in uric acid levels per day of observation, were analysis using Repeated Anova, followed by Post hoc analysis.

Result: Ethanol extract of soursop leaves can reduce uric acid levels in the blood and is not significantly different from allopurinol ($p>0.05$). Doses of 10, 40 and 70 mg/200gBW had the same effect in reducing uric acid levels in rats, with the peak of decrease occurring on day 26, specifically 1.58 mg/dl ($p<0.05$).

Conclusion: The ethanol extract of soursop leaves (*Annona muricata L.*) can reduce uric acid levels in rats.

Keywords: Gout, chicken liver juice, allopurinol, soursop leaf (*Annona muricata L.*)

How to Cite:

Djunaidi Savitry R. M., Amat Anita Lidesna Shinta, Rini Desi Indria, Dedy Maria Agnes Etty. *The Effectivity Test Of Ethanolic Extract Of Soursop Leaves (*Annona muricata L.*) as an Antihyperuricemic on Sprague dawley White Rat (*Rattus novergicus*)*. Cendana medical Journal. 2023; 11(1): 101-108. DOI: <https://doi.org/10.35508/cmj.v11i1.10759>

© 2023 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Research Article

Abstrak

Latar belakang : Hiperurisemia merupakan keadaan dimana terjadinya gangguan metabolisme berupa peningkatan kadar asam urat serum yang berlebihan atau diatas normal dan dapat menyebabkan terjadinya gout. Daun sirsak (*Annona muricata L.*) merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa aktif yang berpotensi dapat menurunkan kadar asam urat tikus.

Tujuan : Menentukan dosis ekstrak etanol daun sirsak yang dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah tikus.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian true experimental, 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dibagi kedalam 6 kelompok yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif yang diinduksi dengan jus hati ayam, kelompok kontrol positif yang diberikan allopurinol 18 mg/200gBB, dan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 yang diberikan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis berbeda (10, 40 dan 70 mg/200gBB) selama 12 hari. Perbedaan asam urat sebelum dan sesudah perlakuan tiap kelompok diuji dengan *One Way Anova*, dilanjutkan dengan analisis *Post hoc*. Perubahan kadar asam urat perhari pengamatan diuji dengan *Repeated Anova*, dilanjutkan dengan uji *Post hoc*.

Hasil : Ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah dan tidak memiliki perbedaan bermakna dengan allopurinol ($p>0,05$). Dosis 10, 40 dan 70 mg/200gBB memiliki efek yang sama dalam menurunkan kadar asam urat tikus dengan puncak penurunan terjadi pada hari ke-26 yaitu 1,58 mg/dl ($p<0,05$)

Kesimpulan : Ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat menurunkan kadar asam urat tikus. Dosis 10, 40 dan 70 mg/200gBB memiliki efektivitas yang sama dengan Allopurinol dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah tikus.

Kata kunci: Asam urat, gout, jus hati ayam, allopurinol, daun sirsak

Pendahuluan

Hiperurisemia merupakan keadaan dimana terjadinya gangguan metabolisme berupa peningkatan kadar asam urat serum yang berlebihan atau diatas normal ⁽¹⁾. Survei epidemiologik yang dilakukan pada 4.683 sampel berusia antara 15 – 45 tahun menyebutkan bahwa prevalensi hiperurisemia pada laki-laki sebesar 24,3% dan wanita sebesar 11,7%. Hiperurisemia lebih sering ditemukan pada pria dibanding wanita. Hiperurisemia yang berlangsung lama dapat menyebabkan kerusakan jaringan lunak, dan ginjal serta menjadi faktor resiko terjadinya penyakit-penyakit sendi seperti arthritis gout, nefropati gout atau batu ginjal. Gout merupakan penyakit sendi

yang disebabkan adanya pengendapan pada jaringan oleh asam urat (kritis monosodium urat) ^(2,3).

Prevalensi hiperurisemia untuk populasi diseluruh dunia bervariasi yaitu sekitar 2,6 - 47,2%, sedangkan untuk penyakit gout sekitar 1- 15,3% ⁽²⁾. Di Indonesia prevalensi penyakit gout diperkirakan 1,6-13,6/100.000 orang dan meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Penyakit Gout di Indonesia diderita pada usia awal dengan 32% serangan terjadi pada usia dibawah 34 tahun, sementara di luar negeri rata-rata diderita oleh pria diatas usia tersebut ⁽⁴⁾. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013

Research Article

menyatakan bahwa prevalensi terjadinya penyakit sendi di Indonesia adalah 11,9% dan berdasarkan diagnosis atau gejala 24,7%. Nusa Tenggara Timur menduduki peringkat pertama untuk prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebanyak 33,1%, diikuti Jawa Barat sebanyak 32,1% dan Bali sebanyak 30%⁽⁵⁾.

Tanaman daun sirsak (*Annona muricata L.*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki banyak kegunaan baik untuk dikonsumsi maupun sebagai tanaman pengisi pekarangan rumah. Kegunaan tanaman sirsak dalam pengobatan belum banyak diketahui oleh masyarakat. Tanaman sirsak adalah tahunan yang termasuk dalam family *Annonaceae* dan memiliki nama yang berbeda di setiap daerah di Indonesia. Tanaman sirsak adalah tanaman tropis yang tumbuh subur di daerah semiringkai kepulauan. Di Nusa Tenggara Timur, tanaman sirsak termasuk dalam kearifan lokal dan selalu diusahakan tumbuh di pekarangan atau ladang di semua kabupaten⁽⁶⁾.

Metode

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Spargue dawley* berusia 3-4 bulan, berjenis kelamin jantan dan memiliki berat badan 180-250 gram. Tikus dibagi dalam enam kelompok dengan jumlah perkelompok adalah 5 ekor. Daun

sirsak (*Annona muricata L.*) diperoleh dari daerah Penfui, Kecamatan Maulafa, Kota Kupang.

Pembuatan ekstrak daun sirsak menggunakan metode maserasi selama 5-7 hari dengan etanol 96% sebagai pelarut atau larutan penyaring. Seluruh ekstrak cair tersebut, diuapkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 40°C-50°C sampai etanol menguap dan diperoleh ekstrak kental daun sirsak (*Annona muricata L.*).

Pembuatan suspensi ekstrak etanol daun sirsak dilakukan dengan mengukur ekstrak etanol daun sirsak berturut-turut 10, 40, dan 70 mg/200gBB dan masing-masing dicampur dengan 1 mg Na-CMC dan aquades yang kemudian dicampur merata.

Pemberian ekstrak etanol daun sirsak pada tikus diberikan secara oral menggunakan sonde oral. Penginduksian hiperurisemia pada tikus dilakukan dengan cara pemberian makanan tinggi purin berupa jus hati ayam. Hati ayam yang dipakai yaitu 1000 gram. Pembuatan jus hati ayam dibuat dengan cara dikukus kemudian dibuat dalam bentuk jus dengan dicampur air 100 ml dan diblender agar mudah untuk diberikan pada hewan uji sesuai dengan dosis 10 ml/200gBB selama 14 hari. Induksi jus hati pada tiap kelompok diberikan setelah melewati masa adaptasi selama 7 hari untuk menaikkan kadar asam urat selama 14 hari. Pemberian induksi jus hati ayam diberikan secara peroral dengan

Research Article

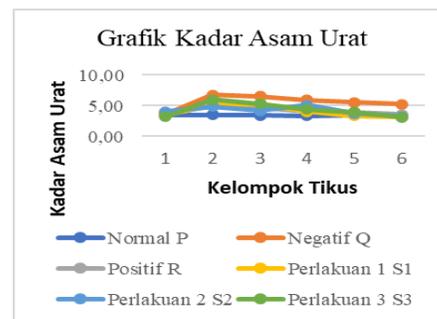
menggunakan sonde oral. Setelah tikus mengalami kenaikan kadar asam urat setelah hari ke 14, pada kelompok positif diberikan allopurinol 18 mg/200gBB, perlakuan 1, 2 dan 3 diberikan ekstrak etanol daun kelor dengan dosis 10, 40 dan 70 mg/200gBB selama 12 hari yaitu dari hari ke-15 sampai hari ke-26. Sedangkan pada kelompok negatif tidak diberikan intervensi apapun.

Hasil

Bubuk daun sirsak (*Annona muricata L.*) berjumlah 1000 gram dimaserasi dengan etanol 96% sebanyak 3 liter selama 5 hari. Hasil maserasi disaring dan dipekatkan dengan cara evaporasi menggunakan *rotary vacuum evaporator*. Hasil evaporasi berupa ekstrak kental daun kelor sebanyak 60 gram.

Berdasarkan hasil skrining fitokimia kualitatif pada penelitian sebelumnya pada ekstrak daun sirsak dengan pelarut etanol menunjukkan bahwa pada daun sirsak terdapat metabolit sekunder berupa steroid, flavonoid, tannin, dan saponin. Metabolit sekunder ini diketahui mempunyai kemampuan untuk memproteksi, sebagai antioksidan yang menetralkan ketidakstabilan yang terjadi karena adanya molekul yang reaktif yang disebut radikal bebas. Flavonoid memiliki cara kerja yang sama dengan Allopurinol yaitu menghambat kerja enzim *xantin oksidase*⁽⁷⁾.

Pada penelitian tentang skrining fitokimia dan uji aktivitas antioksidan daun sirsak (*Annona muricata L.*) dengan metode 1,1- difenil-2-pikrylhidrazil (DPPH) yang dilakukan di kabupaten Alor, NTT, menunjukkan ekstrak daun sirsak memiliki kandungan alkaloid dan flavonoid yang ditandai dengan terbentuknya endapan berwarna kuning dan berwarna hijau kehitaman. Hasil pengujian aktivitas antioksidan dengan vitamin c sebagai pembanding menunjukkan bahwa daun sirsak yang lebih lemah namun masih berpotensi sebagai antioksidan⁽⁸⁾. Penelitian lainnya tentang daun sirsak yang dilakukan di NTT menunjukkan hasil identifikasi kualitatif yaitu daun sirsak positif mengandung senyawa flavonoid, tannin, alkaloid, saponin dan steroid⁽⁹⁾.



Grafik 1. Kadar Asam Urat Rata-Rata Hasil analisis *One Way Anova*,

menunjukkan paling tidak terdapat dua kelompok yang berbeda signifikan dengan nilai probabilitas 0,007 ($p < 0,05$). Hasil analisis *Post hoc* kadar asam urat pada kelompok normal menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,005$) terhadap kelompok negatif (-2,14 mg/dl) dan kelompok perlakuan 3 (-1,04 mg/dl), tetapi tidak

Research Article

memiliki perbedaan signifikan terhadap kelompok positif dan kelompok perlakuan 1, dan perlakuan 2. Kadar asam urat pada kelompok negatif menunjukkan nilai yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap kelompok positif (1,43 mg/dl), kelompok perlakuan 1 (1,50 mg/dl), perlakuan 2 (1,40 mg/dl) dan perlakuan 3 (1,10 mg/dl). Uji *Post hoc* pada kelompok positif terhadap perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) dengan perbedaan kadar asam urat secara berturut-turut adalah 0,06 mg/dl, -0,03 mg/dl, dan -0,33 mg/dl. Hasil uji *Post hoc* pada kelompok perlakuan 1 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) terhadap perlakuan 2 (-0,09 mg/dl) dan perlakuan 3 (-0,40 mg/dl), begitupun antara kelompok perlakuan 2 terhadap perlakuan 3 (-0,30 mg/dl).

Diskusi

Perubahan kadar asam urat yang signifikan pada kelompok negative terhadap kelompok positif dan kelompok perlakuan dikarenakan pada kelompok negatif diinduksi dengan jus hati ayam namun tidak diberikan perlakuan intervensi untuk menurunkan kadar asam urat, sementara kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan diberikan intervensi untuk menurunkan kadar asam urat setelah pemberian jus hati ayam selama 14 hari.

Perubahan kadar asam urat yang tidak terlalu signifikan pada kelompok positif terhadap kelompok perlakuan dikarenakan pada kelompok positif diberikan intervensi allopurinol dengan (18 mg/200gBB). Obat Allopurinol adalah salah satu obat antihiperurisemia yang sering digunakan karena bersifat urikostatik yang menghambat terbentuknya asam urat dengan meningkatkan ekskresi asam urat melalui tubulus ginjal. Oksipurinol adalah metabolit terbesar allopurinol yang bekerja dengan cara menghambat aktivitas dari enzim *xanthine oksidase* yang berperan dalam perubahan *hipoxantin* dan *xantin* menjadi asam urat⁽¹⁰⁻¹²⁾. Penurunan kadar asam urat pada kelompok perlakuan dikarenakan pada kelompok ini diberikan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona Muricata L.*), dimana senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun sirsak dapat menghambat kinerja *xanthine oxidase* dan *xanthine dehydrogenase*, sehingga dapat menghambat sintesis asam urat dan mampu menurunkan kandungan asam urat⁽⁷⁾.

Perubahan asam urat pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis 10 mg/200gBB, perlakuan 2 dengan dosis 40 mg/200gBB dan perlakuan 3 dengan dosis 70 mg/200gBB menunjukkan hasil yang tidak signifikan, namun ketiga dosis tersebut mampu menurunkan kadar asam urat. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ni Putu Rahayu Artini pada tahun 2012, dimana

Research Article

peneliti menggunakan dosis 200 mg/kgBB sebagai dosis tengah diikuti dengan dosis 400 mg/kgBB sebagai dosis tinggi dan dosis 100 mg/kgBB sebagai dosis rendah. Hasil uji secara *in vivo* menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kgBB memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dalam penurunan asam urat darah dibanding dengan dosis 400mg/kgBB, sedangkan dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif⁽²⁴⁾. Jenis flavonoid seperti kuersetin dan kaempferol dapat menghambat aktivitas enzim *xanthine oksidase* dan enzim *xanthine dehidrogenase*, sehingga dapat menghambat proses sintesis asam urat. Senyawa fenolik dan senyawa asetogenin juga diduga memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia dengan cara menghambat kerja enzim xantin oksidase^(13,14).

Hasil uji Repeated *Annova* menunjukkan nilai yang signifikan dengan nilai probabilitas 0,010 ($p < 0,05$) yang berarti paling tidak terdapat dua perbedaan yang signifikan antara hari pengamatan yaitu hari dimana dilakukannya pengukuran kadar asam urat darah pada hewan uji. Analisis *Post hoc* menunjukkan kadar asam urat pada hari pertama (hari pengukuran kadar asam urat awal sebagai data *pre test*) terhadap hari ke-14 menunjukkan nilai yang signifikan ($p < 0,05$) dimana terdapat peningkatan kadar asam urat sebesar -1,63 mg/dl, hal ini dikarenakan sampel telah diinduksi dengan jus hati ayam selama 14

hari. Kadar asam urat hari pertama terhadap kadar asam urat hari ke-17 terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan nilai -1,34 mg/dl, dimana kadar asam urat mengalami penurunan yang tidak begitu besar dikarenakan konsentrasi obat belum cukup dalam menimbulkan efek farmakoterapinya⁽¹⁴⁾. Kadar asam urat hari pertama terhadap kadar asam urat hari ke-20, hari ke-23 dan hari ke-26 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$), dimana kadar asam urat mengalami penurunan yang besar sehingga nilai kadar asam urat pada hari ke-20, hari ke-23 dan hari ke-26 mendekati kadar normal dikarenakan konsentrasi obat yang diberikan secara berulang sudah mampu menimbulkan efek farmakoterapi. Selain itu juga adanya respon fisiologis dari tubuh tikus dalam mengembalikan kondisi metabolisme ke keadaan normal setelah induksi jus hati ayam dihentikan⁽¹⁶⁾.

Kadar asam urat pada hari ke-14 terhadap kadar asam urat pada hari ke-17 menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan sedikit penurunan sebesar 0,29 mg/dl, dikarenakan pemberian terapi baik obat allopurinol maupun ekstrak daun sirsak baru diberikan selama tiga hari. Kadar asam urat hari ke-14 terhadap kadar asam urat hari ke-20 juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan sedikit penurunan sebesar 0,71 mg/dl. Pemberian dalam waktu yang singkat belum mampu meningkatkan konsentrasi

Research Article

obat dalam plasma untuk dapat menimbulkan efek kerjanya terhadap sel target^(11,16). Kadar asam urat hari ke-14 terhadap kadar asam urat hari ke-23 dan hari-26 menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$). Kadar asam urat hari ke-23 menunjukkan penurunan sebesar 1,21 mg/dl ($p < 0,05$), penurunan selanjutnya sebesar 1,58 mg/dl pada hari ke-26 dengan nilai signifikan $p < 0,05$. Keadaan penurunan kadar asam urat yang besar ini dikarenakan pemberian obat dengan dosis tetap dan berulang mampu meningkatkan dan mempertahankan konsentrasi obat dalam plasma sehingga dapat meningkatkan pengikatan obat dengan reseptor agar obat dapat menimbulkan efek kerjanya. Hubungan antara dosis dan respon bersifat kontinu dan bertahap, dimana ketika konsentrasi obat meningkat maka besar efek farmakologis obat tersebut juga akan meningkat. Hal ini dibuktikan dengan puncak penurunan terjadi pada hari ke-26 sebesar 1,58 mg/dl⁽¹²⁾.

Kadar asam urat pada hari ke-17 terhadap kadar asam urat pada hari ke-20 dan hari ke-23 menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$) dengan penurunan sebesar 0,42 mg/dl pada hari ke-20 dan 0,92 mg/dl pada hari ke-23. Hal ini dikarenakan ada beberapa faktor yang mempengaruhi kerja obat yaitu kecepatan absorpsi obat dan eliminasi obat yang menyebabkan naikturunnya konsentrasi obat dalam plasma. Kadar asam urat pada hari ke-17 terhadap

kadar asam urat hari ke-26 menunjukkan nilai yang signifikan dengan penurunan sebesar 1,29 mg/dl ($p < 0,05$). Pemberian obat dengan dosis tetap secara berulang mampu meningkatkan konsentrasi obat dalam plasma sehingga obat mampu mensensitisasi reseptor agar obat mampu memberikan efek kerjanya, selain itu adanya kerja enzim urikase sebagai respon fisiologis dalam menurunkan kadar asam urat⁽¹¹⁾.

Kadar asam urat pada hari ke-20 terhadap kadar asam urat hari ke-23 dan hari ke-26 menunjukkan nilai yang tidak signifikan ($p > 0,05$), dimana terjadi penurunan sebesar 0,50 mg/dl pada hari ke-23 ($p = 0,324$) dan 0,87 mg/dl pada hari ke-26 ($p = 0,092$). Penurunan yang tidak terlalu besar dikarenakan kerja obat sudah mampu menurunkan kadar asam urat kembali ke keadaan normal. Jika keadaan homeostasis tubuh sudah dalam keadaan normal, reseptor tubuh yang merupakan target obat tidak akan merespon secara berlebih terhadap kerja obat. Hal yang sama juga terjadi pada hari ke-23 terhadap hari ke-26, dimana hasilnya tidak signifikan ($p = 0,467$) dengan penurunan kadar asam urat sebesar 0,36 mg/dl⁽¹⁷⁾.

Perbedaan yang tidak signifikan juga terjadi antara kelompok positif terhadap kelompok perlakuan dikarenakan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki efektivitas yang sama dengan obat Allopurinol dalam

Research Article

menurunkan kadar asam urat dalam darah^(11,12). Penurunan kadar asam urat yang bervariasi pada masing-masing kelompok dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti konsentrasi obat, kemampuan penyerapan obat, dan adanya kerja enzim urikase sebagai respon fisiologis dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah^(16,17).

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian hubungan Ekstrak etanol daun sirsak sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan kadar asam urat tikus. Dosis 10, 40 dan 70 mg/200gBB memiliki efektivitas yang sama dengan Allopurionol dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah tikus.

Daftar Pustaka

1. Dianati NA. Gout and hyperuricemia. J Majority. 2015; 3(4):82-9.
2. Hasanah NLN, Indriyanti RA, Andriane Y. 2015. Perbandingan Pemberian Allopurinol Dan Air Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Terhadap Kadar Asam Urat Pada Mencit Hiperurisemia. Skripsi. Fak Kedokteran, Univ Islam: Bandung.
3. Silviana H, Bintanah S, Isworo JT. 2015. Hubungan Status Gizi, Asupan Bahan Makan Sumber Purin dengan Kadar Asam Urat pada Pasien Hiperurisemia Rawat Jalan di Rumah Sakit Tugurejo Semarang. Skripsi. Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Univ Muhammadiyah Semarang.
4. Ardhiatma, Firman. Hubungan Antara Pengetahuan Tentang Gout Arthritis Terhadap Perilaku Pencegahan gout Arthritis Pada Lansia. STIKES Buana Husada Ponorogo. 2017;11-116.
5. Alpriansyah A. 2014. Hubungan Konsumsi Makanan Mengandung Purin Dengan Hiperurisemia Di Puskesmas Sukaraja Bandar Lampung. Skripsi. Fak Kedokteran: Univ Lampung.
6. Gaw L. 1998. Allopurinol Sebagai Inhibitor Spesifik dari Enzim Xanthine Oxidase yang Mengkatalis Oksidasi Hypoxanthine menjadi Xanthine dan Asam Urat. Jurnal Kedokteran.
7. Fitriani Dju. 2020. Uji Aktivitas Analgesik Tunggal Dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* L) Dan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Asam Asetat. Program Studi Farmasi, Universitas Citra Bangsa: Kupang.
8. Rosalina, dkk. 2018. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) Dengan Metode 1,1-Difenil-2 Pikrylhidrazyl (Dpph). Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tribuana Kalabahi: Alor
9. Fitriani Dju. 2020. Uji Aktivitas Analgesik Tunggal Dan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava* L) Dan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Asam Asetat. Program Studi Farmasi, Universitas Citra Bangsa: Kupang
10. Johnstone A. 2005. Farmakologi. Jakarta: EGC.
11. Laurence DR, Bacharach AL. 1964. Evaluation of Drugs Activities: pharmacometrics. New York: Academic Press.
12. Kutzing MK, Firestein BL. 2008. Altered Uric Acid Levels and Disease States. J Pharmacology Exp Ther; Vol. 324: 1-7.
13. Pertamawati, Hardhiyuna M. 2015. Uji penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase terhadap ekstrak kulit kayu secang (*Caesalpinia sapan* L.). KartikaJurnal Ilmiah Farmasi.
14. Suryadinata RV. 2018. Pengaruh radikal bebas terhadap proses inflamasi pada penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Amerta Nutrition
15. Jannick J. Bayogan E, Paull R.. 2008. The Encyclopedia Fruit and Nuts : Soursop *Annona Muricata*. Wallingford: CAB International.
16. Harvey A. R, Champe C. P. Farmakologi Ulasan Bergambar. 4th ed. Jakarta; 2013. 1–39 p.
17. Asbanu, dkk. 2019. Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Uji Aktivitas Antioksidannya dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1- Pikrilhidrasil). *Indo. J.Chem. Sci*, 8(3).