

Jurnal Pharmascience, Vol. 07, No.02, Oktober 2020, hal: 12-26

ISSN-Print. 2355 – 5386

ISSN-Online. 2460-9560

<https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/pharmascience>

Review Article

Review: Aktivitas Antihiperurisemia dari Famili *Annonaceae*

Aditya, Doni Anshar Nuari*, Sitti Fatimah Putri Hasyul

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika Ilmu dan Pengetahuan Alam, Universitas
Garut, Garut, Jawa Barat, Indonesia

*Email: doni@uniga.ac.id

ABSTRAK

Hiperurisemia adalah suatu kondisi dimana kadar asam urat dalam darah meningkat melebihi batas normal. Kondisi hiperurisemia atau gangguan metabolisme pada asam urat yang terjadi secara terus-menerus akan mendasari terjadinya Gout Arthritis. Di Indonesia, prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 7,3%, persentase penyakit sendi juga menempati posisi kedua terbesar setelah stroke pada prevalensi penyakit tidak menular di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun dilihat dari hasil Riskesdas 2018. Selama satu dekade terakhir, beberapa spesies tanaman dari famili *annonaceae* seperti sirsak (*Annona muricata* L.), kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.), srikaya (*Annona squamosa* L.) dan nona (*Annona reticulata* L.) telah dilakukan penelitian mengenai aktivitas antihiperurisemia baik *in vitro*, *in vivo*, maupun uji klinik fase nol. Oleh karena itu, review ini akan membahas aktivitas antihiperurisemia dari beberapa spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili *annonaceae*. Review ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait aktivitas antihiperurisemia dari famili *annonaceae* berdasarkan studi literatur dari artikel-artikel penelitian sebelumnya. Pada review artikel ini digunakan literatur *online* dan *offline*. Literatur *online* didapat dari jurnal publikasi nasional maupun internasional yang diperoleh dari penyedia jurnal di internet. Literatur *offline* yang digunakan yaitu buku dan *e-book*. Hasil yang didapatkan yaitu beberapa spesies tanaman dari famili *annonaceae* seperti sirsak (*Annona muricata* L.), kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.), srikaya (*Annona squamosa* L.) dan nona (*Annona reticulata* L.) memiliki aktivitas antihiperurisemia melalui beberapa pengujian baik *in vitro* dengan uji daya hambat xantin oksidase, *in vivo* dengan menurunkan kadar asam urat pada hewan uji, serta uji klinik fase nol dengan eksperimental historis (*pre-post design*) pada responden. Oleh karena itu, diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan untuk hiperurisemia dan dikembangkan sebagai obat antihiperurisemia.

Kata Kunci: antihiperurisemia, asam urat, *in vitro*, *in vivo*, uji klinik fase nol

ABSTRACT

*Hyperuricemia is a condition wherein the level of uric acid in the blood increases beyond the normal limit. Condition of hyperuricemia or metabolic disorders in uric acid that occurs continuously the occurrence of Gout Arthritis. In Indonesia the prevalence of joint diseases based on the diagnosis of doctors in population age ≥ 15 years 7.3%, the percentage of joint disease also occupy the second largest after stroke in the prevalence of diseases not transmitted in Indonesia based on the diagnosis of doctors in the age population ≥ 15 years seen from the results Riskesdas 2018. Over the last decade, several species of plants from the annonaceae family such as soursop (*Annona muricata* L.), kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.), sweetsop (*Annona squamosa* L.) and custard apple (*Annona reticulata* L.) have been carried out research on the activity of antihyperuricemia in either in vitro, in vivo, or zero-phase clinical trials. Therefore, this review will discuss the activity of antihyperuricemia from several species of plants that belong to the annonaceae family. This Review aims to provide information regarding the activity of antihyperuricemia from the annonaceae family based on literary studies of previous research articles. In this article review used the online and offline literature. Online literature is obtained from national and international publications obtained journals from journal providers on the internet. The offline literature used is books and e-books. The results obtained are several species of plants from the annonaceae family such as soursop (*Annona muricata* L.), kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.), sweetsop (*Annona squamosa* L.) and custard apple (*Annona reticulata* L.) have antihyperuricemia activities through several in vitro testing with xanthine oxidase inhibition tests, in vivo by lowering uric acid levels in animal tests, as well as a zero-phase clinical test with historical experimental (pre-post design) respondents. Therefore, it is hoped that it can be an alternative treatment for hyperuricemia and developed as an antihyperuricemia drug.*

Keywords: *antihyperuricemia, uric acid, in vitro, in vivo, zero phase clinical trials*

I. PENDAHULUAN

Asam urat merupakan produk akhir hasil dari metabolisme purin didalam tubuh. Meningkatnya kadar asam urat darah melebihi batas normal (wanita > 6 mg/dL, laki-laki > 7 mg/dL) disebut dengan kondisi hiperurisemia (Kemenkes RI, 2017). Kadar asam urat yang tinggi dapat disebabkan oleh makanan yang mengandung purin secara berlebihan seperti daging, jeroan, kepiting, kerang, polong-polongan, dan keju (Yunita *et.al.*, 2018). Purin tidak hanya berasal dari

makanan, tetapi juga berasal dari tubuh melalui konversi asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin dan sintesis de novo basa purin *hipoxanthin*, *xanthin*, dan *guanin* (Wells *et.al.*, 2015).

Asam urat yang telah dimetabolisme diangkut dalam plasma dari hati ke ginjal. Di dalam ginjal, asam urat akan difiltrasi oleh glomerulus. Sekitar 98-100% asam urat direabsorpsi di tubulus proksimal setelah melewati filtrasi glomerulus. Sebagian kecil asam urat akan disekresikan oleh tubulus distal ke dalam

urin. Eliminasi asam urat sekitar 70% dilakukan oleh ginjal, selebihnya akan didegradasi oleh bakteri di dalam traktus gastrointestinal (Verdiansah, 2016). Pada kadar yang tinggi, asam urat akan disimpan pada persendian dan jaringan, deposisi kristal urat pada persendian dalam cairan sinovial akan menyebabkan inflamasi (Wells *et al.*, 2015 & Verdiansah, 2016). Serangan inflamasi yang terjadi pada persendian merupakan tanda terjadinya gout arthritis akut (Wells *et al.*, 2015).

Berdasarkan hasil Riskesdas 2018, prevalensi penyakit sendi di Indonesia dari diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 7,3%. Urutan ketiga terbesar persentase pasien yang mengalami penyakit sendi berada pada orang lanjut usia, diantaranya usia 55-64 tahun sebesar 15,5%, usia 65-74 tahun sebesar 18,6%, dan usia 75 tahun atau lebih sebesar 18,9%. Prevalensi penyakit tidak menular di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun menunjukkan bahwa persentase pasien yang mengalami penyakit sendi menempati posisi kedua setelah pasien yang mengalami stroke (Kemenkes RI, 2018).

Obat lini pertama pada gout arthritis sebagai penghambat xantin oksidase yang direkomendasikan untuk terapi penurun asam urat (Urate Lowering

Therapy/ULT) adalah alopurinol atau febuxostat (Khanna *et al.*, 2012). Terapi alopurinol yang terutama digunakan untuk mengobati hiperurisemia dan komplikasinya memiliki efek samping hematologis, termasuk supresi sumsum tulang, anemia berat, trombositopenia, dan leukopenia, hal ini telah dilaporkan pada 0,2-0,6% pasien yang diobati, serta laporan kasus agranulositosis berat juga digambarkan akibat terapi (Mari *et al.*, 2011).

Menurut FDA (2019), penggunaan febuxostat menunjukkan peningkatan risiko kematian terkait jantung dan kematian dari semua penyebab. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien gout arthritis yang diobati dengan febuxostat terjadi 15 kematian dan 11 kematian pada alopurinol akibat penyakit terkait jantung per 1.000 pasien yang diberikan ULT selama setahun. Selain itu, terjadi 26 kematian pada penggunaan febuxostat dan 22 kematian pada alopurinol dari semua penyebab per 1.000 pasien yang dirawat selama setahun (FDA Drug Safety Communication, 2019).

Melihat adanya efek samping yang terjadi pada obat sintetik, beberapa spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae akan dilakukan studi literatur pada artikel-artikel penelitian sebelumnya untuk melihat aktivitas antihiperurisemia pada penelitian yang dilakukan.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sunarni *et.al.* (2015), ekstrak etanol daun dari keempat tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae yaitu sirsak (*annona muricata* L.), kepel (*stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.), srikaya (*annona squamosa* L.) dan nona (*annona reticulata* L.) menunjukkan adanya aktivitas antihiperurisemia dari hasil pengujian baik *in vitro* dengan uji daya hambat xantin oksidase maupun *in vivo* dengan melihat penurunan kadar asam urat hewan uji. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa adanya penurunan kadar asam urat serum pada hewan uji yang dilakukan *in vivo*, namun efek inhibitor xantin oksidase yang dihasilkan pada pengujian *in vitro* lebih sedikit (Sunarni *et.al.*, 2015).

Review ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait aktivitas farmakologi khususnya pada antihiperurisemia dari spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae berdasarkan studi literatur pada artikel-artikel penelitian sebelumnya. Sehingga informasi yang diperoleh dapat memberikan manfaat bagi masyarakat sebagai alternatif pengobatan hiperurisemia.

II. METODE

Pada review artikel ini digunakan literatur *online* dan *offline*. Literatur *online*

didapat dari jurnal publikasi nasional maupun internasional yang diperoleh dari penyedia jurnal di internet. Literatur *offline* yang digunakan yaitu buku dan e-book. Jurnal yang diperoleh merupakan jurnal nasional berISSN, jurnal nasional terakreditasi SINTA, jurnal internasional berISSN dan jurnal internasional bereputasi yang diterbitkan secara *online* dari berbagai website jurnal. Jurnal yang digunakan adalah jurnal publikasi 10 tahun terakhir yang didapat melalui situs *google*, *google scholar*, *science direct* dan *science and technology index* hingga diperoleh 21 artikel yang diinklusi. Artikel yang termasuk ke dalam kriteria inklusi adalah studi yang membahas aktivitas farmakologi khususnya pada antihiperurisemia baik *in vitro*, *in vivo* maupun uji klinik fase nol pada tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae dari sediaan ekstrak, fraksi maupun isolat dari berbagai bagian tanaman. Artikel yang telah diperoleh dilakukan skrining, lalu dilakukan pengambilan data aktivitas antihiperurisemia baik *in vitro*, *in vivo* maupun uji klinik fase nol dari spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae sebagai data sekunder dalam penyusunan review artikel. Review yang dilakukan merupakan studi literatur mengenai aktivitas antihiperurisemia dari spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tanaman pada beberapa tabel berikut merupakan spesies tanaman dari famili annonaceae yang diuji *in vitro* dengan uji daya hambat terhadap aktivitas xantin oksidase seperti yang terlihat pada

tabel I, *in vivo* dengan melihat adanya penurunan kadar asam urat pada hewan uji seperti yang terlihat pada tabel II, serta uji klinik fase nol dengan melihat adanya penurunan kadar asam urat pada responden (manusia) seperti yang terlihat pada tabel III.

Tabel I. Pengujian *in vitro*

| No. | Spesies Tanaman | Sediaan Uji (Pelarut) | Simpulan Penelitian | Studi literatur |
|-----|---|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| 1 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Memiliki aktivitas yang lebih rendah sebagai inhibitor xantin oksidase jika dibandingkan dengan alopurinol dalam konsentrasi yang sama 500 µg/ml | Purwantiningsih <i>et al.</i> , 2010 |
| 2 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Menunjukkan aktivitas inhibisi xantin oksidase yang sangat lemah dengan nilai IC50 > 200 µg/ml dibanding alopurinol 1,21 µg/ml | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 3 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Fraksi Buah (Methanol : Air [7:3]) | Menunjukkan penghambatan produksi asam urat yang lebih besar dibanding alopurinol dengan persentase inhibisi xantin oksidase sebesar 70,15 % | Ewadh <i>et al.</i> , 2015 |
| 4 | Srikaya (<i>annona squamosa</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Menunjukkan aktivitas inhibisi xantin oksidase yang sangat lemah dengan nilai IC50 > 200 µg/ml dibanding alopurinol 1,21 µg/ml | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 5 | Nona (<i>annona reticulata</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Menunjukkan aktivitas penghambatan xantin oksidase yang lemah dengan nilai IC50 sebesar 171,73 µg/ml dibanding alopurinol 1,21 µg/ml | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 6 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Menunjukkan aktivitas inhibisi xantin oksidase yang sangat lemah dengan nilai IC50 > 200 µg/ml dibanding alopurinol 1,21 µg/ml | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 7 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Fraksi Daun (N-heksan & Etil asetat) | Fraksi etil asetat tidak menunjukkan efek pada aktivitas penghambatan xantin oksidase, hanya fraksi n-heksana yang menunjukkan aktivitas yang sangat lemah dengan nilai IC50 > 200 µg/ml dibanding alopurinol 1,76 µg/ml | Sunarni <i>et al.</i> , 2016 |
| 8 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Subfraksi Daun (Etil asetat) | Menunjukkan aktivitas penghambatan xantin oksidase yang sedang dengan nilai IC50 sebesar 128,73 µg/ml dibanding alopurinol 1,08 µg/ml | Sunarni <i>et al.</i> , 2017 |
| 9 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Isolat (Etanol 96%) | Isolat Quercetin 3-(2-galloyl)glucoside) menunjukkan aktivitas penghambatan xantin oksidase yang sangat kuat dengan nilai IC50 sebesar 0,02 µg/ml dibanding alopurinol 0,46 µg/ml | Slamet <i>et al.</i> , 2018 |
| 10 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Seduhan Teh Daun (Air) | Efektivitas penurunan kadar asam urat sebesar 64,86% pada konsentrasi 40 | (Mutiarra & Wildan, 2019) |

| No. | Spesies Tanaman | Sediaan Uji (Pelarut) | Simpulan Penelitian | Studi literatur |
|-----|--------------------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|
| | | | mg/mL | |
| 11 | Srikaya (<i>annona squamosa</i> L.) | Isolat Buah (Etanol) | Kandungan isolat flavonoid menunjukkan persentase inhibisi xantin oksidase sebesar 82,88% yang lebih besar dibanding alopurinol 48,44% dalam konsentrasi yang sama 100 µg/ml | (Alvionita <i>et al.</i> , 2019) |

Beberapa spesies tanaman dari famili annonaceae seperti kepel (*stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.), sirsak (*annona muricata* L.), srikaya (*annona squamosa* L.) dan nona (*annona reticulate* L.) telah dilakukan pengujian *in vitro*, *in vivo* maupun uji klinik fase nol selama 10 tahun terakhir. Dari 22 artikel penelitian yang diinkluskikan ke dalam review artikel, terdapat 8 studi penelitian yang membahas aktivitas antihiperurisemia *in vitro* dengan melihat daya hambat xantin oksidase dari suatu sediaan uji yang berasal dari bagian spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae. Dari 8 studi penelitian tersebut, terdapat 4 studi yang juga membahas aktivitas antihiperurisemia *in vivo*. Pengujian aktivitas penghambatan xantin oksidase dilakukan untuk melihat mekanisme kerja sediaan uji terhadap penurunan kadar asam urat darah (Suwandi & Perdana, 2017). Di dalam review artikel, tanaman kepel dan sirsak menjadi tanaman yang paling banyak dilakukan studi penelitian *in vitro* dalam satu dekade terakhir.

Studi yang dilakukan pada tanaman kepel dengan menggunakan bagian tanaman berupa daun mulai dari sediaan uji ekstrak, fraksi, maupun subfraksi, menunjukkan aktivitas antihiperurisemia, sedangkan fraksi yang tidak menunjukkan efek pada aktivitas penghambatan xantin oksidase adalah fraksi etil asetat. Penghambatan produksi asam urat yang terlihat dari aktivitas inhibisi xantin oksidase *in vitro* pada tanaman kepel dari berbagai sediaan uji masih belum efektif dibanding alopurinol. Tanaman kepel diketahui mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenolik dan tanin pada ekstrak daun (Sunarni *et al.*, 2015).

Pada tanaman sirsak bagian tanaman yang digunakan adalah daun dan buah, sediaan uji berupa seduhan teh, ekstrak, dan isolat daun serta fraksi buah menunjukkan aktivitas antihiperurisemia. Aktivitas penghambatan xantin oksidase pada ekstrak daun menunjukkan persentase inhibisi yang lebih rendah dibanding alopurinol. Sedangkan pada isolat daun dan fraksi buah, aktivitas penghambatan xantin oksidase terlihat lebih besar

dibanding alopurinol. Pada sediaan uji berupa seduhan teh daun, menunjukkan efektifitas penurunan kadar asam urat sebesar 64,86% pada konsentrasi 40 mg/mL yang diuji menggunakan spektrofotometer dengan larutan baku asam urat.

Aktivitas antihiperurisemia yang ditunjukkan dari ekstrak daun srikaya dan nona masih belum efektif dibanding alopurinol. Namun, persentase penghambatan xantin oksidase dari ekstrak daun nona lebih besar dibanding srikaya. Sedangkan pada bagian buah srikaya, isolat flavonoid menunjukkan aktivitas

antihiperurisemia yang lebih besar dibanding alopurinol.

Efektivitas penghambatan xantin oksidase dapat dilihat dari nilai IC_{50} , semakin kecil nilai IC_{50} maka aktivitas inhibisi xantin oksidase semakin besar. Suatu sediaan uji dapat dikatakan memiliki aktivitas inhibisi kelompok sangat kuat jika nilai IC_{50} kurang dari 50 ppm ($\mu\text{g/mL}$), kelompok kuat IC_{50} antara 50-100 ppm, kelompok sedang IC_{50} antara 100-150 ppm, kelompok lemah IC_{50} antara 150-200 ppm dan kelompok sangat lemah jika nilai IC_{50} lebih dari 200 ppm (Widyasanti *et al.*, 2016).

Tabel II. Pengujian *in vivo*

| No | Spesies Tanaman | Sediaan Uji (Pelarut) | Simpulan Penelitian | Studi Literatur |
|----|---|--|--|--------------------------------------|
| 1 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Ekstrak Daun (Etanol & Heksana) | Memiliki potensi antihiperurisemia yang ditunjukkan dengan tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok alopurinol dengan kelompok perlakuan, dengan persentase penurunan kadar asam urat pada ekstrak etanol (60,86-78,33%) dan ekstrak heksana (78,23-88,52%) hampir setara dengan alopurinol (50,82-91,16%) setelah 4 hari diberi sediaan uji. | Purwantiningsih <i>et al.</i> , 2010 |
| 2 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Menunjukkan penurunan kadar asam urat serum yang berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap kontrol hiperurisemia dengan dosis 100 mg/kg bb, 200 mg/kg bb dan 400 mg/kg bb pada jam ke-2; ke-2,5; dan ke-5, serta memiliki efek penurunan kadar asam urat serum yang relatif cepat dibanding alopurinol tetapi durasi kerjanya singkat. | Sukandar <i>et al.</i> , 2012 |
| 3 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Fraksi Daun (N-butanol) | Menunjukkan penurunan kadar asam urat yang lebih besar dibanding alopurinol dosis 10 mg/kg bb pada tikus oleh fraksi n-butanol dosis 200 mg/kg bb dengan persentase penurunan sebesar 86,29% setelah 9 hari diberi sediaan uji. | Artini <i>et al.</i> , 2012 |
| 4 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Ekstrak & Sari Buah (Etanol & Etil asetat) | Sari buah, ekstrak etanol 90% dan etil asetat menunjukkan penurunan kadar asam urat secara nyata ($p < 0,05$) pada tikus jantan maupun betina galur <i>Sprague Dawley</i> . Penurunan kadar asam urat darah ketiganya lebih besar dibanding kontrol positif (obat | Prasetyorini <i>et al.</i> , 2014 |

| No | Spesies Tanaman | Sediaan Uji (Pelarut) | Simpulan Penelitian | Studi Literatur |
|----|---|--------------------------------------|--|-------------------------------|
| | | | herbal penurun asam urat yang beredar dipasaran) dengan persentase penurunan pada sari buah dan ekstrak etil asetat mencapai 40%, dan ekstrak etanol 90% mencapai 50% setelah 6 hari diberi sediaan uji. | |
| 5 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Memiliki potensi antihiperurisemia yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol hiperurisemia tetapi kurang efektif dibanding alopurinol setelah 1 jam pemberian sediaan. | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 6 | Srikaya (<i>annona squamosa</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Potensi antihiperurisemia yang dimiliki berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol hiperurisemia tetapi kurang efektif dibanding alopurinol setelah 1 jam pemberian sediaan. | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 7 | Nona (<i>annona reticulata</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Memiliki potensi antihiperurisemia yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol hiperurisemia tetapi efektifitas penurunan kadar asam urat kurang efektif dibanding alopurinol setelah 1 jam pemberian sediaan. | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 8 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Potensi antihiperurisemia yang dimiliki tampak tidak berbeda nyata ($p < 0,05$) dengan kelompok alopurinol setelah 1 jam pemberian sediaan. | Sunarni <i>et al.</i> , 2015 |
| 9 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Fraksi Daun (N-heksan & Etil asetat) | Menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dalam penurunan kadar asam urat 1 jam setelah pemberian oral fraksi n-heksana 30 mg/kg bb dan fraksi etil asetat 20 mg/kg bb dengan persentase penurunan sebesar 32% dan 28% yang lebih kecil dibanding alopurinol. | Sunarni <i>et al.</i> , 2016 |
| 10 | Kepel (<i>stelechocarpus burahol</i> (Bl.) Hook. F. & Th.) | Subfraksi Daun (Etil asetat) | Menunjukkan perbedaan kadar asam urat serum secara signifikan dengan kelompok kontrol hiperurisemia ($p < 0,05$) hingga 46% pada subfraksi E.4 dengan dosis 8 mg/kg bb setelah 1 jam pemberian sediaan, tetapi kurang efektif dibanding alopurinol. | Sunarni <i>et al.</i> , 2017 |
| 11 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Ekstrak Daun (Etanol) | Menunjukkan penurunan kadar asam urat secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif (Na-CMC 0,5%) setelah 14 hari diberi sediaan uji dan mampu menurunkan kadar asam urat hingga 2,23 mg/dL pada dosis 400 mg/kg bb, tetapi lebih rendah dibanding alopurinol. | (Febrianti & Niah, 2018) |
| 12 | Srikaya (<i>annona squamosa</i> L.) | Jus Buah | Menunjukkan penurunan kadar asam urat yang bermakna ($p < 0,05$) mendekati kelompok alopurinol dosis 10 mg/kg bb pada hari ke-14 dengan dosis 600 mg/kg bb, tetapi kurang efektif dibanding alopurinol. | Andriani <i>et al.</i> , 2018 |
| 13 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Rebusan Daun (Air) | Menunjukkan perbedaan kadar asam urat yang signifikan ($p < 0,01$) antara mencit kelompok kontrol aquades dengan kelompok perlakuan, dan terjadi penurunan kadar asam urat darah mencit hingga 2,22 mg/dL pada dosis 0.52ml/25gBB/hari setelah 7 hari perlakuan. | Anissa <i>et al.</i> , 2019 |

Pengujian aktivitas antihiperurisemia *in vivo* dilakukan untuk mengamati penurunan kadar asam urat darah hewan uji setelah pemberian sediaan uji (Suwandi & Perdana, 2018). Dalam review artikel, terdapat 10 studi penelitian yang membahas aktivitas antihiperurisemia *in vivo* dari 22 artikel penelitian yang diinkluskikan. Terjadinya penurunan kadar asam urat pada hewan uji setelah pemberian sediaan uji menjadi bukti adanya aktivitas antihiperurisemia pada spesies tanaman yang termasuk ke dalam famili annonaceae. Di dalam review artikel, tanaman sirsak menjadi tanaman yang paling banyak dilakukan studi penelitian *in vivo* dalam satu dekade terakhir.

Studi *in vivo* yang dilakukan pada tanaman sirsak dengan bagian tanaman yang digunakan berupa daun dan buah mulai dari sediaan uji ekstrak, fraksi dan rebusan daun, serta sari buah menunjukkan aktivitas antihiperurisemia. Kadar asam urat hewan uji setelah pemberian sediaan ekstrak menunjukkan penurunan yang signifikan dibanding kelompok hiperurisemia dan kelompok kontrol (Na-CMC 0,5%). Namun, efektifitas penurunan kadar asam urat sediaan ekstrak masih lebih rendah dibanding alopurinol. Sedangkan pada sediaan fraksi, menunjukkan efektifitas penurunan kadar

asam urat yang lebih besar dibanding alopurinol. Pada sediaan sari buah dan sediaan ekstrak daun, menunjukkan persentase penurunan kadar asam urat pada hewan uji yang lebih besar dibanding obat herbal penurun asam urat yang beredar dipasaran. Penurunan kadar asam urat pada sediaan rebusan daun menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol aquades dengan kelompok perlakuan, dan terjadi penurunan kadar asam urat pada hewan uji hingga 2,22 mg/dL.

Pada tanaman kepel yang menggunakan bagian tanaman berupa daun dengan sediaan uji ekstrak, fraksi dan subfraksi, menunjukkan aktivitas antihiperurisemia. Penurunan kadar asam urat hewan uji pada sediaan ekstrak menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok alopurinol dengan kelompok yang diberi sediaan ekstrak, persentase penurunan kadar asam urat pada sediaan ekstrak hampir setara dengan alopurinol. Pada sediaan fraksi dan subfraksi, terjadi penurunan kadar asam urat yang signifikan dibanding kelompok hiperurisemia, namun efektifitas penurunannya lebih rendah dibanding alopurinol.

Pengujian aktivitas antihiperurisemia pada tanaman srikaya yang menggunakan bagian tanaman berupa daun dan buah dengan sediaan uji

ekstrak daun dan jus buah menunjukkan adanya aktivitas antihiperurisemia. Pada sediaan ekstrak, menunjukkan penurunan kadar asam urat hewan uji yang signifikan dibanding kelompok hiperurisemia, namun efektifitas penurunan kadar asam urat lebih rendah dibanding alopurinol. Sedangkan pada sediaan jus buah, efektifitas penurunan kadar asam urat hampir mendekati alopurinol, namun masih kurang efektif dibanding alopurinol. Tanaman srikaya diketahui mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan terpenoid pada ekstrak daun (Andriani *et al.*, 2018) Sedangkan

pada ekstrak buah mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan steroid (Sharma, *et al.*, 2013).

Potensi adanya aktivitas antihiperurisemia pada ekstrak daun nona ditunjukkan dengan adanya penurunan kadar asam urat hewan uji yang signifikan dibanding kelompok hiperurisemia, namun efektifitas penurunannya masih lebih rendah dibanding alopurinol. Tanaman nona diketahui mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenolik, tanin dan steroid pada ekstrak daun (Jamkhande & Wattamwar, 2015).

Tabel III. Uji Klinik Fase Nol

| No | Spesies Tanaman | Sediaan Uji (Pelarut) | Simpulan Penelitian | Studi Literatur |
|----|-------------------------------------|------------------------|---|----------------------------------|
| 1 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Seduhan Teh Daun (Air) | Menunjukkan perbedaan kadar asam urat yang signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok eksperimen sebelum dan sesudah diberikan sediaan uji maupun kelompok kontrol, dan dapat menurunkan kadar asam urat rata-rata hingga 4 mg/dL dalam 7 hari eksperimen. | Pancawati P <i>et al.</i> , 2014 |
| 2 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Jus Buah | Terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji dengan penurunan rata-rata kadar asam urat mencapai 1,3 mg/dL. | Yantina, 2016 |
| 3 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Rebusan Daun (Air) | Menunjukkan penurunan nilai kadar asam urat dalam darah sebesar 75% dengan nilai rata-rata penurunannya setelah pemberian sediaan uji selama 8 minggu mencapai 5,3 mg/dL | Ilkafah, 2017 |
| 4 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Jus Buah | Terdapat pengaruh yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap hasil pemeriksaan asam urat antara sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji dengan penurunan kadar asam urat antara 0,1-5,3 mg/dL pada 20 responden selama 4 hari intervensi. | Syaiful & Sholikah, 2017 |
| 5 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Rebusan Daun (Air) | Menunjukkan pengaruh penurunan kadar asam urat setelah diberikan | Komariyah <i>et al.</i> , 2018 |

| No | Spesies Tanaman | Sediaan Uji (Pelarut) | Simpulan Penelitian | Studi Literatur |
|----|-------------------------------------|-----------------------|---|---------------------------|
| | | | sediaan uji ($p < 0,05$) dengan rentang penurunan kadar asam urat yaitu 0,3-2,2 mg/dL pada 10 responden setelah 7 hari intervensi. | |
| 6 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Jus Buah | Terdapat pengaruh kadar asam urat sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji ($p < 0,05$) dengan penurunan rata-rata kadar asam urat setelah 7 hari intervensi mencapai 2,8 mg/dL pada 10 responden. | Sari <i>et al.</i> , 2018 |
| 7 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Jus Buah | Menunjukkan pengaruh pemberian sediaan uji terhadap penurunan kadar asam urat ($p < 0,05$) dengan persentase responden yang mengalami penurunan kadar asam urat sebesar 46% setelah intervensi pada 28 responden. | Yobel, 2019 |
| 8 | Sirsak (<i>annona muricata</i> L.) | Jus Buah | Terdapat pengaruh pemberian sediaan uji terhadap penurunan kadar asam urat ($p < 0,05$) dengan penurunan rata-rata kadar asam urat mencapai 2,4 mg/dL pada 30 responden setelah 7 hari intervensi. | (Sani & Afni, 2019) |

Uji klinik merupakan suatu pengujian khasiat obat baru pada manusia setelah sebelumnya diawali oleh uji pra klinik baik *in vivo* pada hewan uji maupun *in vitro* (Rahmatini, 2010). Uji klinik obat herbal merupakan pengujian yang dilakukan pada manusia menggunakan bahan-bahan herbal. Berdasarkan jenis uji klinik, fase nol pada uji klinik bertujuan untuk penjajakan awal pada manusia menggunakan senyawa atau agen baru dengan metode eksperimental historis (*pre-post design*) (Bennet & Brown, 2008 dalam Webmaster, 2016). Dari 22 artikel penelitian yang diinkluskikan ke dalam review artikel, terdapat 8 studi penelitian yang membahas mengenai pengujian aktivitas antihiperurisemia pada spesies tanaman yang termasuk famili annonaceae

dengan uji klinik fase nol. Tanaman sirsak menjadi tanaman yang telah dilakukan uji klinik fase nol dengan berbagai bagian tanaman maupun sediaan uji dalam satu dekade terakhir.

Pada bagian daun dari tanaman sirsak dengan sediaan uji berupa seduhan teh dan rebusan daun menunjukkan adanya aktivitas antihiperurisemia. Hal ini dibuktikan dengan adanya penurunan kadar asam urat pada responden setelah diberi sediaan uji dan terdapat perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah diberi sediaan uji. Sedangkan pada bagian buah dengan sediaan uji berupa jus buah juga menunjukkan aktivitas antihiperurisemia. Terdapat penurunan kadar asam urat setelah pemberian jus buah pada responden

menunjukkan adanya aktivitas antihiperurisemia.

Berdasarkan skrining fitokimia yang dilakukan pada studi penelitian sebelumnya terhadap beberapa golongan senyawa kimia seperti alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, saponin, terpenoid, steroid, dan antrakuinon yang pada umumnya memiliki aktivitas sebagai obat (Sutomo *et al.*, 2016). Tanaman sirsak yang paling banyak dilakukan studi penelitian mengenai aktivitas antihiperurisemia mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenol, saponin dan steroid (Hasmila *et al.*, 2019). Flavonoid menjadi golongan senyawa yang banyak dikaitkan dengan aktivitas antihiperurisemia, dimana mekanisme kerjanya yaitu menghambat enzim xantin oksidase yang dapat merubah hipoxanthin menjadi asam urat (Vinekswaran & Chan, 2005 dalam Febrianti & Niah, 2018). Namun, pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa golongan flavonoid seperti genistein, apigenin, kuersetin, rutin, dan astilbin tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap aktivitas xantin oksidase yang diuji *in vitro*, tetapi memiliki efek yang signifikan pada aktivitas penurunan kadar asam urat yang diuji *in vivo* (Huang *et al.*, 2011).

IV. KESIMPULAN

Beberapa spesies tanaman dari famili annonaceae seperti sirsak (*Annona muricata* L.), kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F. & Th.), srikaya (*Annona squamosa* L.) dan nona (*Annona reticulata* L.) memiliki aktivitas antihiperurisemia melalui beberapa pengujian baik *in vitro* dengan uji daya hambat xantin oksidase, *in vivo* dengan menurunkan kadar asam urat pada hewan uji, serta uji klinik fase nol dengan eksperimental historis (*pre-post design*) pada responden.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvionita, M., Oktavia, I., Subandi, & Muntholib. (2019). Bioactivity of Flavonoid in Ethanol Extract of *Annona squamosa* L. Fruit as Xanthine Oxidase Inhibitor. *Bioactivity of Flavonoid in Ethanol Extract of Annona squamosa L. Fruit as Xanthine Oxidase Inhibitor. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 546, 1–10. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/546/6/062003>
- Andriani, Y., Andriani, N., Fransiska, R., & Arifin, H. (2018). Pengaruh Jus Buah Dan Ekstrak Daun Srikaya Terhadap Kadar Asam Urat Dan Kolesterol Darah. *Jurnal Katalisator*, 3(2), 71–76. <https://doi.org/10.22216/jk.v3i2.2964>
- Anissa, S. S. T., Ainulhayati, S., & Rasfayanah. (2019). Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Darah Mencit (*Mus musculus*). *UMI Medical Journal*, 2(1), 38–56. <https://doi.org/10.33096/umj.v2i1.15>

- Artini, N. P. R., Wahjuni, S., & Sulihingtyas, W. D. (2012). Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Sebagai Antioksidan Pada Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Wistar. *Jurnal Kimia*, 6(2), 127–137.
- Bennet P.N. & Brown M.J. 2008. Clinical Pharmacology: Tenth Edition dalam Warta Utama Universitas Ahmad Dahlan. Uji Klinik Obat Herbal. Retrieved June 19, 2020, from Warta Utama Universitas Ahmad Dahlan website: <https://uad.ac.id/id/uji-klinik-obat-herbal/>
- Ewadh, M. J., Smaism, M. F., Jawad, A. M., Mkhlof, S., Aljubouri, O. M., & Ewadh, M. M. (2015). Using Soursop Extracts for Natural Gout Treatment. *American Journal of Bioscience and Bioengineering*, 3(5), 37–39.
<https://doi.org/10.11648/j.bio.20150305.12>
- FDA Drug Safety Communication. (2019). FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Retrieved June 5, 2020, from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat>
- Febrianti, D. R., & Niah, R. (2018). Analisis Kandungan Flavonoid Dan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada Mencit Jantan *In Vivo*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(2), 304–311.
- Hasmila, I., Natsir, H., & Soekamto, N. (2019). Phytochemical analysis and antioxidant activity of soursop leaf extract (*Annona muricata* Linn.). *J. Phys.: Conf. Ser.* 1341 032027, 1–6.
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1341/3/032027>
- Huang, J., Wang, S., Zhu, M., Chen, J., & Zhu, X. (2011). Effects of Genistein, Apigenin, Quercetin, Rutin and Astilbin on serum uric acid levels and xanthine oxidase activities in normal and hyperuricemic mice. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 1943–1947.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.04.029>
- Ilkafah. (2017). Efektivitas Daun Sirsak Dalam Menurunkan Nilai Asam Urat Dan Keluhan Nyeri Pada Penderita Gout Di Kelurahan Tamalanrea Makassar. *Pharmacon: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(2), 22–29.
- Jamkhande, P. G., & Wattamwar, A. S. (2015). *Annona reticulata* Linn. (Bullock's heart): Plant profile, phytochemistry and pharmacological properties. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5(3), 144–152.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.04.001>
- Kemenkes RI. (2017). *Jamu Saintifik (Suatu Lompatan Ilmiah Pengembangan Jamu)*. Karanganyar: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional.
- Kemenkes RI. (2018). *HASIL UTAMA RISKESDAS 2018*. Jakarta.
- Khanna, D., Fitzgerald, J. D., Khanna, P. P., Bae, S., Singh, M. K., Neogi, T., ... Terkeltaub, R. (2012). 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout . Part 1 : Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *American College of Rheumatology*, 64(10), 1431–1446.
<https://doi.org/10.1002/acr.21772>
- Komariyah, I., Ilmi, B., & Rizani, A. (2018). Pengaruh Rebusan Daun Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Dalam Darah Di Desa Takisung Kecamatan Takisung Kabupaten Tanah Laut. *Jurnal Citra Keperawatan*, 6(1), 25–34.
- Mari, E., Ricci, F., Imberti, D., &

- Gallerani, M. (2011). Agranulocytosis: an adverse effect of allopurinol treatment. *Italian Journal of Medicine*, 5(2), 120–123. <https://doi.org/10.1016/j.itjm.2011.02.006>
- Mutiara, E. V., & Wildan, A. (2019). Uji Aktivitas Minuman Teh Daun Sirsak (*annona muricata* Linn.) Sebagai Penurun Asam Urat Dan Kolesterol *In vitro*. *Media Farmasi Indonesia*, 14(1), 1427–1434.
- Pancawati P, I., Sugeng, & Prayogi, A. S. (2014). Efektivitas Pemberian Terapi Teh Daun Sirsak Terhadap Kadar Asam Urat Pada Penderita Gout Arthritis Di Puskesmas Gamping II Sleman Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Karya Husada*, 2(1), 1–10.
- Prasetyorini, Moerfiah, Wardatun, S., & Affandi. (2014). Aktifitas Berbagai Sediaan Buah Sirsak (*annona muricata* Linn) Dalam Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Putih Sprague-Dawley. *Ekologia*, 14(2), 25–33.
- Purwantiningsih, Hakim, A. R., & Purwantini, I. (2010). Anthyperuricemic Activity of The Kepel [*Stelechocarpus Burahol* (Bl.) Hook.F & Th.] Leaves Extraxt and Xanthine Oxidase Inhibitory Study. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 123–127.
- Rahmatini. (2010). Evaluasi Khasiat Dan Keamanan Obat (Uji Klinik). *Majalah Kedokteran Andalas*, 34(1), 31–38. <https://doi.org/10.22338/mka.v34.i1.p31-38.2010>
- Sani, F. N., & Afni, A. C. N. (2019). Pengaruh Pemberian Jus Sirsak (*Annona Muricata* Linn) Terhadap Kadar Asam Urat Pada Lansia Dengan GOUT. *Dinamika Kesehatan: Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan*, 10(2), 634–645. <https://doi.org/doi.org/10.33859/dks> m.v10i2.488
- Sari, I. K., Simandalahi, T., & Morika, H. D. (2018). Pengaruh Jus Sirsak Terhadap Kadar Asam Urat Pada Penderita Arthritis Gout. *Jurnal Kesehatan Saintika Meditory*, 1(1), 70–78.
- Sharma, A., Sharma, A. K., Chand, T., Khardiya, M., & Suresh Agarwal. (2013). Preliminary Phytochemical Screening of Fruit Peel Extracts of *Annona Squamosa* Linn. *Journal of Current Pharma Research*, 4(1), 1038–1043. <https://doi.org/10.33786/jcpr.2013.v04i01.001>
- Slamet, Setyahadi, S., & Simanjuntak, P. (2018). Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Aktif Fraksi Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Sebagai Penghambat Oksidase Xanthine. *Jurnal Para Pemikir*, 7(1), 209–214.
- Sukandar, E. Y., Adnyana, I. K., & Rendi, S. (2012). Uji Efek Antihiperurikemia Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada Tikus Betina Galur Wistar. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXXVII(3), 71–75.
- Sunarni, T., Fidrianny, I., Iwo, M. I., & Wirasutisna, K. R. (2017). Constituent and antihyperuricemic activity of *stelechocarpus burahol* leaves subfractions. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(4), 435–439. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i4.17021>
- Sunarni, T., Leviana, F., Fidrianny, I., Immaculata, M., & Wirasutisna, K. R. (2016). Antihyperuricemic and xanthine oxidase inhibitory activities of fractions from ethanolic leaves extract of *Stelechocarpus burahol*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(6), 255–258. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9i6.14314>

- Sunarni, T., Leviana, F., Fidrianny, I., Iwo, M. I., & Wirasutisna, K. R. (2015). Antihyperuricemic activity of four plants annonaceae using hyperuricemic rats model and enzyme assay. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(6), 250–253.
- Sutomo, Arnida, Rizky, M. I., Triyasmono, L., Nugroho, A., Mintowati, E., & Salamiah. (2016). Skrining Fitokimia dan Uji Kualitatif Aktivitas Antioksidan Tumbuhan Asal Daerah Rantau Kabupaten Tapin Kalimantan Selatan. *Jurnal Pharmascience*, 3(1), 66–74. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.20527/jps.v3i1.5836>
- Suwandi, D. W., & Perdana, F. (2017). Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* MILL) *In Vitro*. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 8(2), 40–45.
- Suwandi, D. W., & Perdana, F. (2018). Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Dan Fraksi-Fraksi Daun Jambu Mawar (*Syzygium jambos* L .,) Pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 9(1), 35–44.
- Syaiful, Y., & Sholikah, M. (2017). Pengaruh Pemberian Jus Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Purin Pada Pendertia Asam Urat Di Desa Jubel Kidul Lamongan. *Jurnal Sains*, 7(14), 43–47.
- Verdiansah. (2016). Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kedokteran (CDK)* 237, 43(2), 148–154.
- Wells, B. G., Schwinghammer, T. L., Dipiro, J. T., & Dipiro, C. V. (2015). Pharmacotherapy Handbook. In *Mc Graw Hill Education* (Ninth Edition). <https://doi.org/10.2514/6.2010-8193>
- Widyasanti, A., Rohdiana, D., & Ekatama, N. (2016). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Teh Putih (*Camellia sinensis*) Dengan Metode DPPH (2,2 Difenil-1-Pikrilhidrazil). *Fortech*, 1(1), 1–9. Retrieved from <http://ejournal.upi.edu/index.php>
- Yantina, Y. (2016). Pengaruh Pemberian Jus Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat. *Jurnal Kesehatan Holistik*, 10(1), 32–35. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90137-9](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90137-9)
- Yobel, S. (2019). Pengaruh Pemberian Jus Sirsak Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat Pada Lansia Di Pumpungan IV RT 03 RW 02 Kecamatan Sukolilo Surabaya. *Jurnal Ners LENTERA*, 7(1), 62–72. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127013>
- Yunita, E. P., Fitriana, D. I., & Gunawan, A. (2018). Hubungan antara Obesitas, Konsumsi Tinggi Purin, dan Pengobatan terhadap Kadar Asam Urat dengan Penggunaan Allopurinol pada Pasien Hiperurisemia. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.1.1>