

PENGARUH EKSTRAK ETANOLDAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP KADAR LDL PADA MENCIT PUTIH JANTAN

Surya Dharma¹⁾, Oki Supanda²⁾ dan Elisma²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND) Padang

²⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

ABSTRACT

Study about the influence of the aethanolic extract of *Annona muricata* L on male mice induced by high fat diet and propylthiouracil has been done. The aethanolic extract of *Annona muricata* L was given orally one a day for 7, 14, and 21 days. The doses used were 2, 6, 18 mg/20 g body weight respectively. Negative control group was given standard food. Parameters were measured blood levels of LDL. Result showed that the giving of the aethanolic extract of *Annona muricata* could decrease blood levels of LDL significantly ($p > 0.05$). Whereas the factors of the days does not show significantly ($p > 0.05$).

Keywords: The Aethanolic Extract of *Annona muricata* L, LDL, Fotometer Clinical.

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar LDL pada mencit putih jantan yang diinduksi dengan makanan lemak tinggi dan propiltiourasil. Mencit diberikan ekstrak daun sirsak secara oral sehari sekali selama 7, 14, 21 hari. Dosis yang digunakan 2, 6, dan 18 mg/20 g BB. Kelompok kontrol negatif hanya diberikan makanan standar. Parameter yang diukur adalah kadar LDL dalam darah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak dapat menurunkan kadar LDL darah mencit putih jantan dengan signifikan ($p < 0,05$). Sedangkan faktor lama pemberian tidak memperlihatkan pengaruh yang signifikan ($p > 0,05$) terhadap penurunan kadar LDL.

Kata Kunci : Ekstrak Daun Sirsak, LDL, Fotometer Klinikal.

Pendahuluan

Sejak dahulu tanaman yang ada di Indonesia sudah menjadi bahan penelitian dan kajian yang mendalam dari pakar dunia. Penelitian terhadap berbagai tanaman yang berkhasiat terus dilakukan. Salah satu kekayaan alam Indonesia adalah tanaman sirsak, tanaman ini termasuk jenis tanaman tropis yang bersifat tahunan. Selain diambil manfaat buahnya tanaman sirsak juga bisa dijadikan bahan pengobatan (Hasnawati, 2012).

Annona muricata L yang termasuk family Annonaceae biasa dikenal dengan nama sirsak, soursop dan guabana, merupakan buah yang mempunyai nilai ekonomi. Ekstrak daun sirsak ini mengandung senyawa metabolik sekunder seperti tanin, steroid, glikosida jantung, dan

juga mengandung acetogenin (Pathak, *et al.*, 2010; Kim, *et al.*, 1998).

Hasil penelitian menunjukkan daun sirsak mempunyai aktivitas farmakologi sebagai antibakteri (Prusti, *et al.*, 2008; Osorio, *et al.*, 2007) antikarsinogenik (Pathak, *et al.*, 2010), antioksidan (Melo & Thiago, 2010), antihyperlipidemia (Adeyemi, *et al.*, 2009), antivirus herpes simplex (Padma, *et al.*, 1999), mengobati penyakit parkinson (Champy, *et al.*, 2005), antihipertensi (Nwokocha, *et al.*, 2012). Dari penelitian lain juga telah dibuktikan bahwa daun sirsak memiliki aktivitas anti inflamasi (Foong & Hamid, 2012), antikanker (George, *et al.*, 2012), sedangkan buah sirsak telah dibuktikan sebagai antidepresi (Hasrat, *et al.*, 1997).

Daun sirsak mengandung beragam senyawa yang berguna untuk pengobatan beberapa penyakit. Diantaranya senyawa acetogenins yang terdiri atas anomurisin A, anomurisin B, gigantetrosin A, murikatosin B, annonasin, howiicins, montanacins, rolliniastatin, bulatasi, solamin, muricine, stigmasterol dan β -sitosterol (Somasundaram, 2013). Zat acetogenin ini berkhasiat menumpas kanker. Selain itu, kandungan niasin (asam nikotinat) dalam sirsak juga mampu meningkatkan kadar HDL (Hasnawati, 2012; Gajalakshmi, *et al.*, 2011).

Hiperlipidemia adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan kolesterol atau trigliserida serum di atas batas normal. Peningkatan kolesterol serum yang terjadi, terutama mencerminkan peningkatan kolesterol-LDL. LDL (Low Density Lipoprotein) merupakan lipoprotein yang memiliki kandungan kolesterol tertinggi dibandingkan lipoprotein lainnya (Price & Wilson, 2006; Murray, *et al.*, 2006). LDL dalam pembentukannya membutuhkan apolipoprotein B yang merupakan apolipoprotein primer pada lipoprotein ini (Murray, *et al.*, 2006). LDL darah dalam tubuh akan teroksidasi oleh radikal bebas, maka perlu diberikan antioksidan. Jika sel endotel terganggu maka terjadi penumpukan kolesterol pada dinding pembuluh darah, pada saat inilah kadar LDL darah meningkat, sehingga terjadinya pengendapan lemak pada pembuluh darah. Dalam jangka yang lama oleh penumpukan lemak tersebut akan menyebabkan aterosklerosis dan akhirnya komplikasi yang terpenting dari aterosklerosis adalah penyakit jantung koroner, gangguan pembuluh darah serebral dan gangguan pembuluh darah perifer (Ganiswara, 1995). Dengan demikian perlu diteliti bagaimana pengaruh ekstrak daun sirsak ini terhadap kadar kolesterol LDL pada mencit putih jantan.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah botol maserasi, *rotary evaporator* IKA[®], timbangan digital, timbangan hewan, wadah hewan, pipet tetes, gelas ukur, beaker glass, spuit injeksi, silet, tabung reaksi, mikrotube, lumpang dan stamper, sudip, vial, spatel, corong, krus porselen, kaca arloji, kertas tisu, erlenmeyer, batang pengaduk, desikator, oven Memmert[®], sentrifus, pipet mikro Socorex[®], vortex, fotometer klinik Microlab 300[®].

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.), etanol 70 %, Na CMC, air suling, propylthiourasil (Indofarma), lemak sapi, kuning telur ayam, makanan standar mencit, larutan-larutan pereaksi (reagen) yaitu:

Reagen LDL precipitan (Ecoline[®]) yang terdiri dari:

Heparine	100 000 U/L
Sodium citrat	64 mmol/L

Larutan pereaksi kolesterol (DiaSys[®]) yang terdiri dari:

Good's buffer pH 6,7	50 mmol/L
Phenol	5 mmol/L
4-Aminoantipyrine	0,3 mmol/L
Cholesterol esterase (CHE)	≥ 200 U/L
Cholesterol oxidase (CHO)	≥ 50 U/L
Peroxidase (POD)	≥ 3 kU/L
Kolesterol standar	200 mg/dL

Prosedur Kerja

Tanaman

Sampel yang digunakan adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.) segar. Daun segar diambil didaerah sekitar Kota Padang, Sumatera Barat sebanyak 2,4 kg, kemudian dilakukan identifikasi di Herbarium

Universitas Andalas (ANDA) Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Kampus Limau Manis Padang Sumbar. Hasil identifikasi tumbuhan sirsak adalah spesies *Annona muricata* L., family Annonaceae. Dalam penelitian ini digunakan daun sirsak (*Annona muricata* L.) kering yang disebut sebagai simplisia. Simplisia adalah bahan alamiah yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia tumbuhan obat merupakan bahan baku proses pembuatan ekstrak, baik sebagai bahan obat atau produk sediaan (Departemen Kesehatan RI, 2000).

Pembuatan Ekstrak

Masukkan satu bagian simplisia daun sirsak ke dalam maserator, tambahkan 10 bagian pelarut. Rendam selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam, pisahkan maserat dengan cara pengendapan, sentrifugasi, dekantasi atau fitrasi. Ulangi proses penyarian sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Kumpulkan semua maserat, kemudian uapkan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah hingga di peroleh ekstrak kental (Departemen Kesehatan RI, 2008).

Hewan

Hewan yang digunakan adalah mencit putih jantan dengan umur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram sebanyak 45 ekor. Hewan dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok, dimana tiap-tiap kelompok terdiri dari 9 ekor mencit. Sebelum diperlakukan mencit diaklimatisasi selama 7 hari (sebelum dan sesudah aklimatisasi hewan ditimbang berat badan)

dengan diberi makan dan minum yang cukup. Mencit yang akan digunakan adalah mencit jantan yang sehat, pertumbuhannya normal, tidak menunjukkan kelainan yang berarti, deviasi bobot selama pemeliharaan tidak lebih dari 10 %, (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Penyiapan Sediaan

Pembuatan makanan lemak tinggi (MLT)

Makanan lemak tinggi (MLT) merupakan penginduksi kolesterol pada mencit, diberikan setiap hari. Setiap pembuatan 5 kg MLT terdiri dari lemak sapi 1 kg, makanan standar 4 kg, kuning telur ayam 4 butir. Makanan lemak tinggi dibuat dengan cara lemak sapi dipanaskan hingga cair, ditambahkan makanan standar, diaduk sampai merata, kemudian ditambahkan kuning telur ayam, dipanaskan sambil diaduk beberapa menit (10 menit), kemudian didinginkan.

Pembuatan suspensi propylthiourasil (PTU)

Suspensi propylthiourasil diberikan pada mencit peroral. Tujuan pemberian suspensi PTU adalah untuk menurunkan fungsi metabolisme pada mencit, sehingga dapat membantu peningkatan kolesterol. Dosis PTU untuk manusia dewasa 1 x 100 mg, dikonversikan pada mencit dengan dosis 0,26 mg/20 g BB. Suspensi PTU dibuat dengan konsentrasi 0,13 % dengan volume pemberian 0,2 cc/20 g BB. Suspensi PTU dibuat dengan cara menggerus 1 tablet PTU di dalam lumpang, ditambahkan Na CMC 0,5 % (Na CMC ditaburkan kedalam air suling panas sebanyak 20 x beratnya di dalam lumpang gerus sampai homogen), digerus hingga terbentuk suspensi.

Pembuatan sediaan suspensi ekstrak etanol daun sirsak

Sediaan dibuat dengan mensuspensikan ekstrak kedalam Na CMC 0,5%. Konsentrasi ekstrak yang dibuat 1%, 3% dan 9%.

Perencanaan Dosis

Dosis ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang akan diberikan pada mencit adalah 2 mg/20 g BB, 6 mg/20 g BB dan 18 mg/20 g BB.

Perlakuan Pada hewan Percobaan

Hewan percobaan dibagi menjadi 5 kelompok, masing- masing kelompok terdiri dari 9 ekor mencit. Sebelum perlakuan, setiap hewan dipuaskan lebih kurang 18 jam, tapi air tetap diberikan, kemudian hewan diperlakukan.

Kelompok I

Diberikan makanan standar dan minum serta larutan NaCMC 0.5% selama 7, 14, 21 hari (kontrol negatif).

Kelompok II

Diberikan makanan lemak tinggi, minum dan suspensi PTU dosis 0,26 mg/20g BB selama 7, 14, 21 hari (kontrol positif).

Kelompok III

Diberikan makanan lemak tinggi, minum dan suspensi PTU dosis 0,26mg/20g BB, kemudian diberi suspensi ekstrak etanol daun sirsak secara oral selama 7, 14, 21 hari dengan dosis 2 mg/20 g BB (dosis I).

Kelompok IV

Diberikan makanan lemak tinggi, minum dan suspensi PTU dosis 0,26mg/20g BB, kemudian diberi suspensi ekstrak etanol

daun sirsak secara oral selama 7, 14, 21 hari dengan dosis 6 mg/20 g BB (dosis II).

Kelompok V

Diberikan makanan lemak tinggi, minum dan suspensi PTU dengan dosis 0,26mg/20g BB, kemudian diberi suspensi ekstrak etanol daun sirsak secara oral selama 7, 14, 21 hari dengan dosis 18 mg/20 g BB (dosis III). Perlakuan terhadap hewan percobaan dilakukan setiap hari satu kali selama 21 hari.

Pengukuran kadar LDL darah mencit putih jantan

Pengukuran kadar LDL dilakukan pada hari ke 7, 14 dan 21. Darah diambil dengan cara memotong pembuluh darah leher mencit dan ditampung dalam tabung eppendrof, kemudian didiamkan selama 15 menit lalu disentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 4000 rpm. Bagian cairan jernih dari darah (serum) digunakan untuk pengukuran kadar LDL menggunakan alat fotometer klinikal (Microlab 300®).

Analisa Data

Data hasil penelitian dianalisa secara statistik dengan menggunakan metoda uji statistik analisa variansi (Anova) dua arah SPSS 17 dan dilanjutkan dengan uji jarak berganda metoda Duncan (Jones, 2010).

Hasil dan Pembahasan

Hasil karakterisasi organoleptik ekstrak daun sirsak menunjukkan bau khas aromatik, warna coklat kehitaman, bentuk kental dan rasa pahit.

Tabel I. Hasil penetapan parameter susut pengeringan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.)

N O	W ₀	W ₁	W ₂	A
1	12,3377	13,3496	13,1988	14,9026
2	12,6361	13,6767	13,5215	14,9245
3	12,3748	13,3964	13,2545	13,8899
Jumlah				43,717
Rata-rata ± SD				14,5723±0,59

Hasil penetapan parameter susut pengeringan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) didapat persen rata-ratanya adalah 14,5723 %.

Tabel II. Hasil penetapan parameter kadar abu ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.)

N O	W ₀	W ₁	W ₂	A
1	33,6725	35,6794	37,7925	5,9943
2	38,1655	40,1886	38,2569	4,5178
3	38,4714	40,1825	38,5631	5,3591
Jumlah				15,8712
Rata-rata ± SD				5,2904±0,74

Hasil penetapan parameter kadar abu ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) didapat persen rata-ratanya adalah 5,2905 %

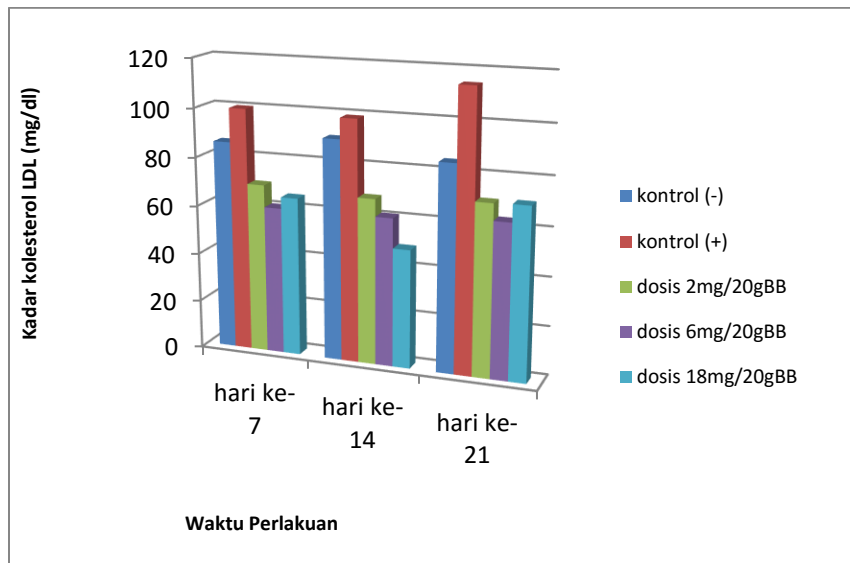
Tabel III. Hasil pemeriksaan kadar LDL darah mencit putih jantan setelah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.)

Kelompok	Nomor Hewan	Kadar LDL Darah (mg/dL)		
		Hari Ke-7	Hari Ke-14	Hari Ke-21
Kontrol (-)	1	94,76	92,04	94,71
	2	74,61	92,84	80,55
	3	88,58	86,67	78,59
	Jumlah	257,95	271,55	253,85
	Rata-rata ± SD	85,98±10,32	90,45±3,28	84,61±8,79
Kontrol (+)	1	98,37	81,69	93,73
	2	100,73	104,88	124,72
	3	100,93	110,38	124,91
	Jumlah	300,03	296,95	343,37
	Rata-rata ± SD	99,89±1,34	98,98±15,22	114,45±17,94
Dosis 2 mg/ 20 g BB	1	64,99	76,99	59,46
	2	73,94	61,43	81,02
	3	69,62	65,22	70,56
	Jumlah	208,55	203,64	211,04

Kelompok	Nomor Hewan	Kadar LDL Darah (mg/dL)		
		Hari Ke-7	Hari Ke-14	Hari Ke-21
	Rata-rata ± SD	69,51±4,47	67,88±8,11	70,34±10,78
Dosis 6 mg/ 20 g BB	1	73,69	63,70	64,45
	2	47,52	42,09	59,57
	3	60,32	76,78	66,47
	Jumlah	181,53	182,57	190,49
	Rata-rata ± SD	60,51±13,08	60,85±17,51	63,49±3,54
Dosis 18 mg/ 20 g BB	1	47,67	41,34	77,32
	2	81,13	64,61	56,03
	3	66,92	40,27	78,61
	Jumlah	195,72	146,22	211,96
	Rata-rata ± SD	65,24±16,79	48,74±13,75	70,65±12,68

Tabel IV. Data persentase penurunan kadar LDL darah mencit pada variasi tiga dosis yang dibandingkan dengan kontrol positif .

Perlakuan	Persentase penurunan kadar LDL darah mencit dari kontrol positif		
	pada hari ke-7 (%)	pada hari ke-14 (%)	pada hari ke- 21 (%)
Dosis 2 mg/20 g BB	30,41	31,42	38,54
Dosis 6 mg/20 g BB	39,42	39,53	44,52
Dosis 18 mg/20 g BB	34,69	50,76	38,27



Gambar 1. Diagram batang pemeriksaan kadar LDL

Diagram batang pemeriksaan kadar LDL darah mencit setelah pemberian makanan standar, suspensi PTU, makanan lemak tinggi dan pemberian ekstrak daun sirsak dengan tiga variasi dosis (2mg/20 g BB; 6 mg/20 g BB; 18 mg/20 g BB) pada pengamatan hari ke 7, 14 dan 21.

Tabel V. Hasil pengujian berdasarkan statistik Anova dua arah pada perlakuan dan hari terhadap kadar LDL darah mencit putih jantan.

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable:Kadar LDL

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	13813.016 ^a	14	986.644	7.131	.000
Intercept	265244.189	1	265244.189	1917.110	.000
Perlakuan	12497.725	4	3124.431	22.583	.000
Hari	409.832	2	204.916	1.481	.244
Perlakuan * Hari	905.459	8	113.182	.818	.593
Error	4150.687	30	138.356		
Total	283207.893	45			
Corrected Total	17963.704	44			

a. R Squared = ,769 (Adjusted R Squared = ,661)

Tabel VI Hasil uji Duncan dari faktor perlakuan (dosis) terhadap hasil rata-rata pemeriksaan kadar LDL darah mencit putih jantan.

Kadar LDL
Duncan^{a,b}

Perlakuan	N	Subset		
		1	2	3
Dosis 18 mg/20 g BB	9	61.5444		
Dosis 6 mg/20 g BB	9	61.6211		
Dosis 2 mg/20 g BB	9	69.2478		
Kontrol Negatif	9		87.0167	
Kontrol Positif	9			104.4422
Sig.		.199	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 138,356.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 9,000.

b. Alpha = 0,05.

Pada hasil statistik dapat dilihat tabel dependen variable menunjukkan data bahwa untuk faktor perlakuan (dosis) memperlihatkan pengaruh yang nyata ($p < 0,05$), faktor hari (lama pemberian) tidak memperlihatkan pengaruh yang nyata ($p > 0,05$), sedangkan hasil pengujian berdasarkan statistik F juga menunjukkan bahwa tidak terjadi pengaruh interaksi antara perlakuan (dosis) dan hari (lama pemberian) terhadap penurunan kadar LDL darah mencit putih jantan ($p > 0,05$). Dari tabel uji Duncan faktor perlakuan (dosis) diatas menunjukkan bahwa dosis 2 mg/20g BB, dosis 6 mg/20g BB dan dosis 18 mg/20g BB berada dalam subset pertama, ini berarti ketiga dosis tidak berbeda nyata dan berpengaruh efeknya terhadap penurunan kadar LDL, dibandingkan dengan kontrol negatif yang berada pada subset kedua dan kontrol positif berada pada subset ketiga yang berarti menunjukan kadar kolesterol LDL yang sangat tinggi. Berdasarkan hasil penelitian yang

telah dilakukan dapat diasumsikan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak pada ketiga variasi dosis (dosis 2mg/20g BB, 6 mg/20g BB dan 18 mg/20g BB) dapat menurunkan kadar LDL kolesterol darah pada mencit putih jantan yang telah diinduksi makanan lemak tinggi dan propiltiourasil. Sedangkan faktor hari (lama pemberian) tidak memperlihatkan pengaruh yang nyata ($p > 0,05$) terhadap penurunan kadar LDL. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung senyawa β -sitosterol dan stigmasterol (Somasundaram, 2013). Jones (2000) menyatakan bahwa β -sitosterol dapat menurunkan konsentrasi kolesterol pada laki-laki dewasa yang hiperlipidemia.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan kadar LDL darah mencit putih jantan yang telah diinduksi makanan lemak tinggi dan propiltiourasil.

Faktor hari (lama pemberian) tidak memperlihatkan pengaruh yang nyata ($p>0,05$) dengan penurunan kadar LDL darah mencit putih jantan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeyemi, D.O., Komolafe, O.A., Adewole, S.O., Obuator, E.M. (2009). Antihyperlipidemic activities of *Annona muricata* Linn. *Int. J. Alt. Med.* Volume 7 (1);1-8.
- Champy, P., Melot, A., Guerineau, E. V., Gleye, C., Fall, D., Hoglinger, G.U., Ruberg, M., Lannuzel, A., Laprovote, O., Laurens, A., Hocquemiller, R. (2005). Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in guadeloupe. *Mov. Disord.* 20, (12), 1629-1633
- Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. (2000). *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat.*(Cetakan I). Jakarta: Departemen Kesehatan
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia.* (Edisi 3). Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia.* (Edisi 1). Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Foong, P.C., Hamid, R.A. (2012). Evaluation of anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Annona muricata* leaves. *Def. Bio. Sci.* Vol 22, (6): 1301-1307.
- Gajalakshmi, S., Vijayalakshmi, V., Devi, R. (2011). Phytochemical and pharmacological properties of *Annona muricata*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* Vol 4, 3-6.
- Ganiswara, G. S. (1995).*Farmakologi dan terapi.* (Edisi IV). Jakarta: Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- George, V.C., Kumar, DR. N., Rajkumar, V., Suresh, PK., Kumar R.A. (2012). Quantitative assessment of the relative antineoplastic potential of the n-butanolic Leaf extract of *Annona muricata* Linn. in normal and immortalized human cell lines. *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* Vol 13, 699-704.
- Hasnawati, E. (2012). *Keajaiban sirsak menumpas 7 penyakit yang mematikan.* Yogyakarta: Easy Media.
- Hasrat, JA., De, Bruyne, T., De, Backer, JP., Vauquelin, G., Vlietinck, AJ. (1997). Isoquinoline Derivatives Isolated from the Fruit of *Annona muricata* as 5-HT_{1A} Receptor Agonists in Rats: Unexploited Antidepressive (Lead) Products. *J. Pharm. Pharmacol.* Vol 49, 1145-1149.
- Jones, D. S. (2010). *Statistika farmasi.* Penerjemah Harrizul Rivai dan Hesty Utami Ramadaniati. Jakarta: Penerbit EGC.
- Jones, P.J., Sarjaz, M.R., Ntanios, F.Y., Vanstone, C.A., Feng, J.Y., Parsons, W.E., (2000). Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus pytostanol esters. *J. Lipid Research.* Vol 41, 697-705.

- Kim, G.S., Zeng, L., Alali, F., Rogers, L.L., Wu, F.E., Sastrodihardjo, S., Mclaughlin, J.L. (1998). Muricoreacin and murihexocin C mono-tetrahydrofuran acetogenins from the leaves of *Annona muricata*. *Phytochemistry*. 38(1) : 454-460.
- Melo, J.G And Thiago, A.S.A.(2010), Antiproliferative Activity, Antioxidant Capacity and Tannin content in plants of semi- Arid Northeastern Brazil. *J. Molecules*, 15, 8534-8542.
- Murray, R. K., Granner D. K., Mayes, P. A. & Rodwell V. W. (2006). *Biokimia Harper*. (Edisi ke-25).Diterjemahkan oleh A. Hartono. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Nwokocha, CR., Owu, DU., Gordon, A., Thaxter, K., Mccalla, G., Ozolua, RI., Young, L. (2012). Possible mechanism of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (soursop) in normotensive Sprague-Dawley rats. *Phar. Biol*. Vol 50, 1436-1441.
- Osorio, E., Arango, GJ., Jimenez, N., Alzate F., Ruiz G., Gutierrez, D., Paco, MA., Gimenez, A., Robledo, S. (2007). Antiprotozoal and cytotoxic activities in vitro of Colombian Annonaceae. *J. Ethnopharmacol*. Vol 111, (3), 630-635.
- Padma, P., Pramod N.P., Thyagarajan S.P., dan Khosa R.L. (1999). Effect of the extract of *Annona muricata* and *Petunia nyctaginiflora* on herpes simplex virus. *Journal Ethnopharmacol*. 61(1):81-83.
- Pathak, P., Saraswathy., Vora, A., Saval J. (2010). In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of the leaves of *Annona muricata*. *Inter Journal of Pharma Research and Development*. 2(5),1-6.
- Price, S. A., & Wilson, N. L. (2006). *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*.(Edisi 6). Penerjemah H. Hartanto dkk. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Prusti, A., Mishra, S. R., Sahoo, S. & Mishra, S. K. (2008). Antibacterial activity of some Indian medicinal plants. *Journal of Ethnobotanical Leaflets*. 12, 227-230.
- Somasundaram, J. (2013). Evaluation of laxative effect of ethanol extract of leaves of *Annona muricata* L. *Int. J. Innovative Drug Discovery*. Vol 3(1): 28-32.