

## Studi Pustaka Khasiat Daun Sirsak (*Annona muricata*) dalam Menurunkan Nyeri pada Pasien Gout Arthritis

Jhons Fatriyadi<sup>1</sup>, Reffilia Irfa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

*Gout arthritis* merupakan penyakit yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi asam urat (hiperurisemia). Pola makan seperti makanan yang banyak mengandung purin bila tidak diubah maka kadar asam urat dalam darah yang berlebihan akan menyebabkan penumpukan kristal asam urat. Masalah akan timbul jika terbentuk kristal-kristal monosodium urat monohidrat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal-kristal berbentuk seperti jarum ini mengakibatkan reaksi peradangan yang jika berlanjut akan menimbulkan nyeri hebat. Kadar asam urat normal pada pria berkisar 3,5-7 mg/dl dan pada perempuan 2,6-6 mg/dl, jika melebihi batas normal disebut hiperurisemia. Penggunaan terapi herbal dengan daun sirsak dapat mengurangi nyeri pada penderita gout, dengan adanya kandungan tannin, resin dan crytallizable magostine yang mampu mengatasi nyeri sendi pada penyakit gout. Senyawa yang terkandung dalam daun sirsak tersebut berfungsi sebagai analgesik (peredam rasa sakit) yang kuat serta bersifat sebagai antioksidan. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi enzim xantin oksidase.

**Kata Kunci:** anti nyeri, daun sirsak, *gout arthritis*, tannin

## Efficacy Study Library Leaf Soursop (*Annona muricata*) Reduces Pain in Patients Gout Arthritis

### Abstract

Gout arthritis is a disease characterized by an increased concentration of uric acid (hyperuricemia). A diet as foods that contain purine if not altered the levels of uric acid in the blood that would cause excessive buildup of uric acid crystals. Problems will arise if, crystals of monosodium urate monohydrate in joints and surrounding tissues. The crystals shaped like needles have resulted in an inflammatory reaction which if continued would lead to severe pain. Normal uric acid levels in men ranged from 3.5 to 7 mg / dl and in women from 2.6 to 6 mg / dl, if it exceeds the normal limit is called hyperuricemia. The use of herbal therapies with soursop leaf can relieve pain in pederita gout, with their tannin content, resin and crytallizable magostine that mampu mengatasi joint pain in diseases gout. Senyawa contained in soursop leaves is functioning sebagai analgesik (a pain reliever) strong and act as antioxidants, The antioxidant properties contained in soursop leaves can reduce the formation of uric acid by inhibiting production of the enzyme xanthine oxidase.

**Keywords:** contra pain, gout arthritis, soursop leaves, tannin

Korespondensi: Reffilia Irfa, alamat Jl. Perum Antasari Permai No.5 Blok AA, HP 082177936701, e-mail irfafaana@yahoo.com

### Pendahuluan

Peningkatan usia harapan hidup dan status gizi bagi masyarakat pada dekade terakhir ini telah menyebabkan transisi pola kebiasaan hidup termasuk pola makan. Perubahan pola penyakit sangat berhubungan dengan pola makan yang mengandung banyak karbohidrat dan serat, sayuran menjadi pola makan dengan komposisi banyak protein, lemak, dan garam. Pola makan seperti makanan yang banyak mengandung purin bila tidak diubah maka kadar asam urat dalam darah yang berlebihan akan menyebabkan penumpukan kristal asam urat. Perubahan pola makan tersebut dapat mengakibatkan salah satu penyakit yaitu gout.<sup>1</sup>

Berdasarkan hasil dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) prevalensi penderita gout arthritis yang paling tinggi yaitu berada di Bali yang mencapai 19,3%. Selain itu di Sulawesi Utara mencapai 10,3%. Sedangkan prevalensi gout di Amerika pada tahun 1986 yang dilaporkan adalah 13,6/1000 pria dan 6,4/1000 perempuan. Prevalensi gout bertambah seiring meningkatnya taraf hidup. Di Cina, penduduk yang mengalami keadaan hiperurisemia berjumlah hingga 25%. Hal ini mungkin diakibatkan karena perubahan gaya hidup dan pola makan, serta konsumsi alkohol yang berlebihan dan medikasi-medikasi lain.<sup>2</sup>

Penyakit gout disebabkan adanya penumpukan kristal-kristal yang merupakan hasil akhir dari metabolisme purin. Dimana

ginjal tidak mampu mengeluarkan asam urat melalui urin sehingga terbentuk kristal yang berada dalam cairan sendi, maka menyebabkan penyakit gout.<sup>1</sup>

Gejala penyakit gout muncul secara tiba-tiba dan tidak terduga. Gejala yang khas yaitu nyeri di satu atau lebih sendi dan pada malam hari semakin terasa. Kadang-kadang persendian menjadi bengkak, kulit menjadi merah atau keunguan, dan tampak mengkilap. Gejala-gejala ini akhirnya bisa mempengaruhi sendi disekitar ibu jari, telapak kaki, pergelangan kaki, lutut, siku, serta pergelangan tangan. Pada persendian tepi, seperti telinga, panggul, dan juga bahu biasanya akan terbentuk kristal. Gejala lain adalah demam, dingin, dan nadi cepat. Untuk gejala gout yang bersifat berat akan menyebabkan perubahan bentuk dibagian tubuh tertentu.<sup>3</sup>

Penyakit gout lebih sering menyerang laki-laki daripada wanita, mulai dari usia pubertas hingga mencapai usia puncak 40-50 tahun. Penderita gout sering mengalami nyeri sendi yang sering terjadi karena adanya endapan Kristal monosodium urat yang terkumpul di dalam sendi sebagai akibat dari tingginya kadar asam urat di dalam darah. Bila kristal urat tertimbun pada jaringan diluar sendi maka akan membentuk tofi atau tofus yaitu benjolan bening yang berada di bawah kulit yang berisi kristal urat dan menyebabkan timbulnya nyeri. Nyeri sendi cenderung terjadi pada sendi pangkal ibu jari. Biasanya dialami pada malam hari atau pada saat bangun pagi. Rasa nyeri akan bertambah, bila pada keadaan akut, rasa nyeri akan datang tiba-tiba, menyebabkan bengkak dan kemerahan. Rasa sakit atau nyeri sendi ini dapat mengganggu aktivitas penderita gout.<sup>4</sup>

Penanganan yang sering dilakukan untuk mengurangi nyeri gout umumnya dilakukan dengan memakai obat, yaitu obat golongan salisilat dan obat golongan anti inflamasi (anti radang) nonsteroid. Obat-obat nonopioid dapat digunakan untuk penanganan nyeri, khususnya pada tahap dalam program terapi. Salah satu efek yang serius dari obat anti inflamasi nonsteroid adalah pendarahan saluran cerna. Risiko tersebut akan semakin besar bila semakin tinggi dosisnya, pemakaian campuran, dan tingginya usia penderita.<sup>5</sup>

Terapi nonfarmakologi untuk mengatasi nyeri pada gout yaitu dengan terapi

komplementer terapi yang bersifat pengobatan alamiah diantaranya adalah dengan terapi herbal.<sup>5,6</sup> Jenis obat yang digunakan dalam terapi herbal yang dapat mengobati berbagai penyakit diantaranya gout, nyeri haid, reumatik, infeksi kandung kemih, asma, masuk angin, sembelit dan lainnya dengan buah sirsak/daun sirsak (*Annona Muricata*), buah manggis (*Garcinia mangostana*), mengkudu (*Morinda citrifolia*). Nyeri responden menurun setelah diberikan terapi air rebusan daun sirsak selama 7 hari, dimana kandungan daun sirsak memiliki ekstrak etanol yang berperan sebagai antiinflamasi. Didalam etanol terdapat ekstrak mangostin yang mempunyai aktivitas sebagai penghambat, prostaglandin sebagai mediator inflamasi, dan metanol dari daun sirsak mempunyai efek meredakan nyeri yang terjadi pada penderita *goutarthritis*.<sup>7</sup>

## Isi

Gout merupakan gangguan metabolik yang sudah dikenal oleh Hipokrates pada zaman Yunani kuno. Gout adalah istilah yang dipakai untuk sekelompok gangguan metabolik, yang ditandai oleh meningkatnya konsentrasi asam urat (hiperurisemia). Masalah akan timbul jika terbentuk kristal-kristal monosodium urat monohidrat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal-kristal berbentuk seperti jarum ini mengakibatkan reaksi peradangan yang jika berlanjut akan menimbulkan nyeri hebat. Kadar asam urat normal pada pria berkisar 3,5-7 mg/dl dan pada perempuan 2,6-6 mg/dl, jika melebihi batas normal disebut hiperurisemia.<sup>8</sup>

Terjadinya penyakit asam urat disebabkan oleh faktor primer dan faktor sekunder. Faktor primer meliputi: genetik, ketidakseimbangan hormon, dan proses pengeluaran asam urat terganggu di ginjal. Untuk faktor sekunder meliputi: konsumsi makanan yang tinggi purin, alkohol, dan obat-obatan.<sup>9</sup>

Dalam keadaan normal kadar asam urat dalam darah pada pria dewasa kurang dari 7 mg/dL dan pada wanita kurang dari 6 mg/dL. Jika konsentrasi asam urat dalam serum lebih besar dari 7,0 mg/dL maka akan menyebabkan penumpukan kristal monosodium urat. Serangan gout berhubungan dengan peningkatan atau penurunan kadar asam urat secara mendadak dalam serum. Jika kristal

asam urat mengendap dalam sendi, akan terjadi respons inflamasi dan diteruskan dengan terjadinya serangan gout. Dengan adanya serangan yang berulang-ulang, penumpukan kristal monosodium urat yang disebut tofi akan mengendap dibagian perifer tubuh seperti ibu jari kaki, tangan dan telinga. Akibat penumpukan asam urat yang terjadi secara sekunder tersebut dapat menimbulkan nefrolitiasis urat (batu ginjal) dengan disertai penyakit ginjal kronis.<sup>10</sup>

Gambaran kristal urat dalam cairan synovial sendi yang asimtomatik menunjukkan bahwa faktor-faktor non-kristal mungkin berhubungan dengan reaksi inflamasi. Kristal monosodium urat yang ditemukan tersalut dengan immunoglobulin terutama IgG. Dimana IgG akan meningkatkan fagositosis kristal sehingga dapat memperlihatkan aktifitas imunologik. Perjalanan penyakit asam urat ada 4 tahap yaitu: (1) Tahap *Gout Arthritis* Akut. Pada tahap ini penderita akan mengalami serangan arthritis yang khas untuk pertama kalinya. Serangan arthritis tersebut akan menghilang tanpa pengobatan dalam waktu sekitar 5-7 hari. Bila dilakukan pengobatan maka akan lebih cepat menghilang. Karena cepat menghilang maka penderita sering menduga kakinya hanya keseleo atau terkena infeksi, sehingga tidak akan menduga terkena penyakit *gout arthritis* dan tidak melakukan pemeriksaan lebih lanjut. Pada pemeriksaan kadang tidak ditemukan ciri-ciri penderita terserang penyakit *gout arthritis*. Dikarenakan serangan pertama berlangsung sangat singkat dan dapat sembuh dengan sendirinya (*self-limiting*). (2) Tahap *Gout* Interkritikal. Pada tahap ini penderita dalam keadaan sehat selama rentang waktu tertentu. Rentang waktu tiap penderita berbeda-beda. Dari rentang waktu 1-10 tahun. Akan tetapi rata-rata rentang waktunya antara 1-2 tahun. Panjangnya rentang waktu pada tahap ini akan menyebabkan seseorang lupa bahwa dirinya pernah menderita serangan *gout arthritis* akut. Atau menyangka serangan pertama kali yang dialami tidak ada hubungannya dengan penyakit *gout arthritis*. (3) Tahap *Gout Arthritis* Akut Intermiten. Setelah melewati masa *gout* interkritikal selama bertahun-tahun tanpa gejala, selanjutnya penderita akan sering mendapat serangan (kambuh) yang jarak

antara serangan satu dengan serangan berikutnya makin lama makin rapat dan lama serangan makin lama makin panjang, dan jumlah sendi yang terserang semakin banyak. (4) Tahap *Gout Arthritis* Kronik *Tofaceous*. Tahap ini terjadi bila penderita telah menderita sakit selama 10 tahun atau lebih. Pada tahap ini akan terbentuk benjolan-benjolan disekitar sendi yang sering meradang disebut sebagai *thopi*. *Thopi* ini berupa benjolan keras berisi serbuk seperti kapur yang merupakan deposit dari kristal monosodium urat. Tofi tersebut akan mengakibatkan kerusakan pada sendi dan tulang disekitarnya. Bila ukuran tofi semakin besar dan banyak akan mengakibatkan penderita tidak dapat menggunakan sepatu lagi.<sup>8,11</sup>

Penatalaksanaan asam urat dapat menggunakan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) yang berfungsi untuk mengatasi nyeri sendi akibat proses peradangan, kortikosteroid yang berfungsi sebagai obat anti radang dan menekan reaksi imun, immunosupresif yang berfungsi untuk menekan reaksi imun. Selain obat-obat tersebut, pengobatan secara medis dapat juga dilakukan melalui program rehabilitasi. Rehabilitasi ini berfungsi untuk mengembalikan kemampuan penderita seperti semula sehingga dapat menjalankan aktivitas sehari-hari dengan lancar. Caranya adalah dengan mengistirahatkan sendi yang sakit, melakukan pemanasan atau pendinginan dan memanfaatkan arus listrik untuk meningkatkan ambang rasa sakit.<sup>11</sup>

Selain obat-obatan diatas, pengobatan secara tradisional dengan tanaman obat juga dapat menjadi pilihan untuk mengobati *gout*. Ini disebabkan efek samping yang dimiliki tanaman/tumbuhan lebih rendah dibandingkan obat-obatan kimia, selain itu murah dan mudah diperoleh. Salah satu contoh tanaman yang dapat mengatasi nyeri pada *gout* adalah daun sirsak. Sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan salah jenis tanaman dari familia Annonaceae yang mempunyai manfaat besar bagi kehidupan manusia, yaitu sebagai tanaman buah yang syarat dengan gizi dan merupakan bahan obat tradisional yang memiliki multikhasiat. Dalam industri makanan, sirsak dapat diolah menjadi selai buah dan sari buah, sirup, dan dodol sirsak.<sup>9,12</sup> Tanaman sirsak banyak digunakan sebagai tanaman obat, karena tanaman ini

memiliki khasiat obat dan dapat digunakan sebagai obat dalam penyembuhan maupun pencegahan penyakit. Pengertian berkhasiat obat adalah mengandung zat aktif yang berfungsi mengobati penyakit tertentu atau jika tidak mengandung zat aktif tertentu tapi mengandung efek yang sinergis dari berbagai zat yang berfungsi mengobati.<sup>13</sup>

Sirsak (*Annona Muricata* L.) merupakan tanaman yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun. Masyarakat banyak memanfaatkan bagian-bagian tanaman sirsak untuk menyembuhkan berbagai penyakit karena pada bagian tanaman sirsak, termasuk daun dan buah mengandung senyawa yang cukup bernilai, seperti fruktosa, lemak, protein, kalsium, fosfor, besi, vitamin A, dan vitamin B. Metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya adalah senyawa golongan tanin, fitosterol. Sirsak banyak mengandung mineral fosfor dan kalsium yang sangat penting dalam proses pembentuk tulang, sehingga bersifat menghambat osteoporosis. Sirsak sering dimanfaatkan untuk terapi pengobatan, misalnya untuk pinggang pegal, nyeri, asam urat, wasir, dan batu empedu. Semua bagian pada buah sirsak memiliki khasiat untuk menyembuhkan penyakit salah satunya adalah daun sirsak. Daun sirsak merupakan bagian yang banyak mengandung senyawa diantaranya ada *acetogenins*, *annocatin*, *annocatalin*, *annohexocin*, *annonacin*, *annomuricin*, *annomurine*, *anol*, *caclourine*, *gentisic acid*, *gigantetronin*, *linoleic acid*, serta *muricapentocin*. Daun sirsak (*Annona muricata*) merupakan bagian yang paling berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit salah satunya adalah penyakit gout.<sup>14</sup>

Selain itu senyawa yang paling penting adalah *tannin*, *resin*, dan *crystallizable magostine* yang mampu mengatasi nyeri sendi pada penyakit gout. Senyawa yang terkandung dalam daun sirsak tersebut berfungsi sebagai analgesik yang kuat serta bersifat sebagai antioksidan. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi enzim xantin oksidase. Kombinasi sifat analgesik dan anti inflamasi mampu mengurangi gout. Tanpa antioksidan yang cukup, reaksi negatif yang disebabkan oleh radikal bebas dapat merusak atau menghancurkan seluruh tubuh.<sup>7,10</sup> Hal ini disebabkan karena penderita

gout mengalami kerusakan jaringan tulangrawan, pada tulang rawan tersebut terdapat sel-sel kondrosit, di dalam kondrosit berlangsung reaksi sintesis dan sekresi matriks ekstraseluler. Ekstrak  $\alpha$ -mangostin,  $\beta$ -mangostin dan lainnya yang terkandung dalam daun sirsak terbukti mampu menghambat perombakan matriks ekstraseluler serta menstimulasi ekspresi beberapa asosiasi gen penyusun kartilago seperti kolagen yang terdiri atas kolagen I dan kolagen II serta agrekan sehingga membantu meregenerasi jaringan tulangrawan sehingga nyeri yang dirasakan pada penderita gout dapat berkurang.<sup>15</sup>

Pengaruh mengkonsumsi rebusan daun sirsak terhadap penurunan nyeri pada penderita *gout arthritis* karena kandungan tanin, resin, dan *crystallizable* dalam daun sirsak dan responden tidak menunjukkan efek samping karena kandungan dalam daun sirsak tidak berbahaya dalam tubuh. Dimana kandungan daun sirsak memiliki ekstrak etanol yang berperan sebagai antiinflamasi. Dalam etanol terdapat ekstrak mangostin yang mempunyai aktivitas sebagai penghambat, pelepasan prostaglandin sebagai mediator inflamasi, dan etanol dari daun sirsak mempunyai efek meredakan nyeri yang terjadi pada penderita gout.<sup>16</sup>

Pada sebuah penelitian setelah diberikan rebusan daun sirsak tingkat nyeri pada responden kelompok intervensi mengalami penurunan yang lebih cepat dari pada kelompok kontrol yang tidak diberikan intervensi. Menggunakan daun sirsak sebagai pengobatan tradisional sangatlah baik karena selain tidak memiliki efek samping, daun sirsak juga mudah didapat bahkan dapat ditemukan dimana saja serta pengolahan daun sirsak yang begitu mudah.<sup>17</sup>

## Ringkasan

Gout merupakan sekelompok gangguan metabolik, sekurang-kurangnya ada sembilan gangguan, yang ditandai oleh meningkatnya konsentrasi asam urat (hiperurisemia). Masalah akan timbul jika terbentuk kristal-kristal monosodium urat monohidrat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal-kristal berbentuk seperti jarum ini mengakibatkan reaksi peradangan yang jika berlanjut akan menimbulkan nyeri hebat.

Kadar asam urat normal pada pria berkisar 3,5-7 mg/dl dan pada perempuan 2,6-6 mg/dl, apabila melebihi batas disebut hiperurisemia. Penatalaksanaan asam urat dapat menggunakan OAINS yang berfungsi untuk mengatasi nyeri sendi akibat proses peradangan, kortikosteroid berfungsi sebagai obat anti radang dan menekan reaksi imun, Imunosupresif berfungsi untuk menekan reaksi imun. Selain obat-obat tersebut, pengobatan secara medis dapat juga dilakukan melalui program rehabilitasi. Rehabilitasi ini berfungsi untuk mengembalikan kemampuan penderita seperti semula sehingga dapat menjalankan kehidupan sehari-hari dengan lancar.

Sirsak (*Annona muricata*L.) merupakan tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun. Masyarakat banyak memanfaatkan bagian-bagian tanaman sirsak untuk menyembuhkan berbagai penyakit karena pada bagian tanaman sirsak, termasuk daun dan buahnya mengandung senyawa yang cukup bernilai, seperti fruktosa, lemak, protein, kalsium, fosfor, besi, vitamin A, dan vitamin B. Sirsak banyak mengandung mineral fosfor dan kalsium yang sangat penting dalam proses pembentuk tulang, sehingga bersifat menghambat osteoporosis. Daun sirsak merupakan bagian yang banyak mengandung senyawa diantaranya *acetogenins, annocatin, annocatalin, annohexocin, annonacin, anomuricin, anomurine, ananol, caclourine, gentisic acid, gigantetronin, linoleic acid, serta muricapentocin*. Daun sirsak (*Annona muricata*L.) merupakan bagian yang paling berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit salah satunya adalah penyakit gout.

Selain itu senyawa yang paling penting adalah tannin, resin, dan *crystallizable magostine* yang mampu mengatasi nyeri sendi pada penyakit gout. Senyawa yang terkandung dalam daun sirsak tersebut berfungsi sebagai analgesik yang kuat serta bersifat sebagai antioksidan. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi enzim xantin oksidase. Kombinasi sifat analgesik dan anti inflamasi mampu mengurangi gout. Ekstrak  $\alpha$ -mangostin,  $\beta$ -mangostin dan lainnya yang terkandung dalam daun sirsak terbukti mampu menghambat perombakan matrik

ekstraseluler serta menstimulasi ekspresi beberapa asosiasi gen penyusun kartilago seperti kolagen yang terdiri atas kolagen I dan kolagen II serta agrekan sehingga membantu meregenerasi jaringan tulang rawan sehingga nyeri yang dirasakan pada penderita gout dapat berkurang.

## Simpulan

Penanggulangan asam urat secara non-farmakologi dapat menggunakan daun sirsak (*Annona muricata* L.).

## Daftar Pustaka

1. Misnadiarly. Rematik: asam urat, hiperurisemia, arthritis gout. Edisi ke-1. Jakarta: Pustaka Obor Populer; 2007.
2. Riset Kesehatan Dasar. Penyakit sendi. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2013.
3. Muhammad Z. Perkembangan asam urat. Jakarta: EGC; 2010.
4. Sudoyo AW, et al. Buku ajar penyakit dalam. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
5. Potter PA, Perry AG. Fundamental of nursing. Edisi ke-1 Volume I. Jakarta: EGC; 2005.
6. Smeltzer B. Keperawatan medikal bedah. Edisi ke-8. Jakarta: EGC; 2001.
7. Price AS, Wilson ML. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit. Jakarta: EGC; 2005.
8. Price AS. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2006.
9. Yatim F. Penyakit tulang dan persendian. Jakarta: Pustaka Populer Obor; 2006.
10. Universitas Pembangunan Nasional Veteran [internet]. Konsep teori asam urat. Jakarta: UPN Veteran Jakarta; 2009 [diakses tanggal 14 April 2016]. Tersedia dari: <https://www.library.upnvj.ac.id>
11. Budiyanto. Kesehatan asam urat. Jakarta: EGC; 2003.
12. Jannah RN. Uji efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai pestisida nabati terhadap pengendalian hama tanaman sawi (*Brassica juncea* L.) [skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2010.
13. Flora E. Tanaman obat indonesia untuk pengobatan [internet]. Jakarta; 2008 [diakses tanggal 14 April 2016]. Tersedia

dari:

<https://www.indonesian-herbal.blogspot.com/2008/11/tanaman-obat-indonesia-untuk-pengobatan.html>.

14. Lina J. Ramuan dan khasiat sirsak. Jakarta: Penebar Swadaya; 2012.
15. Shabella R. Terapi daun sirsak. Klaten: Galmas Publisher; 2011.
16. Perry M P. Buku ajar fundamental keperawatan: konsep, proses dan praktik.

Edisi ke-4. Jakarta: EGC; 2006.

17. Sutanto PH. Basic data analysis for health research training: Analisis data kesehatan. Depok : Univesitas Indonesia; 2007.