

Interaksi Farmakokinetika Kombinasi Kaptopril Dengan Rebusan Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar

Pharmacokinetic Interaction of Captopril Combination With Decoction of Soursop Leaves (*Annona Muricata L.*) In Male White Rats (*Rattus Norvegicus*) Wistar Strain

Rina Saputri, Mustaqimah, Ali Rakhman Hakim
Universitas Sari Mulia, Banjarmasin, Kalimantan Selatan
email: apt.rinasaputri@gmail.com

(tanggal diterima: 15-11-2021 , tanggal disetujui: 22-10-2022)

INTISARI

Hipertensi adalah penyakit yang tidak bisa disembuhkan, hanya bisa dikendalikan, sehingga pasien dengan diagnosa hipertensi harus mengkonsumsi obat seumur hidup. Saat ini pola pengobatan masyarakat sudah mulai kembali menggunakan bahan alam sebagai pilihan terapi. Masyarakat menilai penggunaan obat herbal aman untuk dikonsumsi, tetapi sebenarnya obat herbal jika dikonsumsi dengan obat konvensional masih memiliki potensi terjadinya interaksi. Penelitian sebelumnya berfokus pada penemuan tanaman yang berpotensi dalam menurunkan tekanan darah, sedangkan penelitian tentang interaksi belum dilakukan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis Interaksi Farmakokinetika Kombinasi Kaptopril dengan Rebusan Daun Sirsak.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental lanjutan dengan rancangan acak kelompok. Hewan uji dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok Kaptopril, kelompok kombinasi Kaptopril dan rebusan daun sirsak secara bersamaan, dan kelompok kombinasi Kaptopril dan rebusan daun sirsak yang diberikan dengan interval 2 jam.

Hasil analisis deskripsi menunjukkan terdapat perbedaan profil farmakokinetika pada setiap kelompok. Kombinasi Kaptopril dengan rebusan daun sirsak dapat meningkatkan kadar Kaptopril di dalam plasma darah dan meningkatkan laju eliminasi dari Kaptopril. Hasil analisis statistik dengan SPSS tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Kata kunci : Kaptopril; Interaksi Farmakokinetika, Kombinasi; Rebusan Daun Sirsak

ABSTRACT

Hypertension is a disease that cannot be cured, but can only be controlled, therefore hypertensive patients must get the treatment for the rest of their life. Currently, the treatment pattern of the community has started to return to using natural ingredients as a therapeutic alternative. The community considers the use of herbal medicines is safe, but actually when the herbal medicines is taken together with synthetic medicines, there are interaction potential that should be monitored. Previous research has focused on finding plants that have the potential to lower blood pressure, while research on interactions has not been carried out. The purpose of this study was to analyze the Pharmacokinetic Interaction of Captopril Combination with Soursop Leaf Decoction.

This study was an advanced experimental study with a random block design. The group of test animals was divided into three groups, namely the Captopril group, the combination group of Captopril and soursop leaf decoction at the same time, and the combination group of Captopril and soursop leaf decoction with an consumption interval of 2 hours.

The results of the descriptive analysis showed that there were differences in the pharmacokinetic profile of each group. Combination with Captopril with soursop leaf decoction is able to increase Captopril levels in blood plasma and increase the elimination rate of Captopril. However, the statistical analysis showed there is no significant difference.

Keyword : Kaptopril; Combination; Decoction of Soursop Leaves; Pharmacokinetic Interaction



1. PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit degeneratif dengan prevalensi yang terus meningkat, sehingga menjadi salah satu masalah global yang perlu diatasi dengan tepat. Hipertensi merupakan masalah kesehatan yang paling sering ditemui di Kalimantan Selatan[1,2]. Hipertensi adalah penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi hanya bisa dikendalikan, sehingga pasien dengan diagnosa hipertensi harus mengkonsumsi obat seumur hidup[3]. Saat ini pola pengobatan masyarakat sudah mulai kembali menggunakan bahan alam sebagai pilihan terapi. Hasil penelitian Paramita, dkk tahun 2016 menunjukkan 70,9 % pasien hipertensi di puskesmas menggunakan obat bahan alam sebagai pendamping obat konvensional[4].

Penelitian sebelumnya berfokus kepada tanaman yang memiliki potensi untuk menurunkan tekanan darah. Salah satu tanaman yang berpotensi dalam menurunkan tekanan darah adalah daun sirsak [5-10]. Hasil penelitian Jacob A tahun 2016 menunjukkan rebusan daun sirsak dapat menurunkan tekanan darah[11]. Selain mengkonsumsi rebusan daun sirsak, masyarakat tetap menggunakan obat konvensional untuk mengendalikan tekanan darah [12]. Salah satu obat konvensional yang banyak dikonsumsi masyarakat adalah Kaptopril[13]. Masyarakat menilai penggunaan obat herbal aman untuk dikonsumsi, tetapi sebenarnya obat herbal jika dikonsumsi dengan obat konvensional masih memiliki potensi terjadinya interaksi, sehingga masih perlu dilakukan penelitian terkait interaksi dari penggunaan rebusan daun sirsak jika dikombinasi dengan Kaptopril. Interaksi obat yang penting untuk dipelajari adalah interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika[5,11,14-15]. Penelitian terkait interaksi penggunaan Kaptopril dan rebusan daun Sirsak belum pernah dilakukan.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi farmakokinetika Rebusan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dengan Tablet Kaptopril Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. Penelitian ini sangat diperlukan karena saat ini masyarakat sering sekali menggunakan tanaman herbal sebagai pendamping obat konvensional, sedangkan data terkait interaksi penggunaan obat tersebut masih terbatas. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan mengenai manfaat dan keamanan kombinasi kaptopril dengan rebusan daun Sirsak.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental lanjutan dengan rancangan acak kelompok. Hewan dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok tikus yang diberikan Kaptopril, kelompok tikus yang diberikan kombinasi Kaptopril dan rebusan daun sirsak secara bersamaan, dan kelompok kombinasi Kaptopril dan rebusan daun sirsak yang diberi jeda waktu 2 jam setelah pemberian Kaptopril. Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar Kaptopril di dalam plasma darah dan dilakukan perhitungan profil farmakokinetika pada masing – masing kelompok. Hasil perhitungan dari masing – masing kelompok uji dibandingkan.

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah data primer dari hasil pengamatan langsung kepada hewan uji. Data yang diperoleh berupa data kuantitatif didapatkan dari profil konsentrasi kadar Kaptopril dalam plasma darah.



Analisis data menggunakan analisis univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat bertujuan untuk mengetahui profil kadar Kaptopril dalam plasma darah, sedangkan analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar Kaptopril jika dikombinasi dengan rebusan daun sirsak. Analisis bivariat dan multivariat menggunakan uji non parametrik karena data tidak terdistribusi normal. Analisis bivariat yang digunakan yaitu uji Mann – whitney untuk melihat perbedaan antar 2 kelompok, dan analisis multivariat menggunakan uji kruskal – wallis untuk melihat perbedaan antar ketiga kelompok uji.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik penelitian Universitas Muhammadiyah Banjarmasin dengan nomor 210/UMB/KE/IX/2021.

2. 1. ALAT DAN BAHAN

2.1.1 ALAT

Timbangan analitik, sentrifuge, Vortex, HPLC, flakon, sonde oral, kandang hewan uji, alat – alat gelas.

2.1.2 BAHAN

Kaptopril p.a, Daun Sirsak, akuades, akuadem, asetonitril (CAN), asam asetat glasial (AAG), heparin.

2. 2. CARA KERJA

2.2.1 Pembuatan Rebusan Daun Sirsak

Memilih daun sirsak 7 – 10 lembar yang utuh dan tidak busuk, kemudian dibersihkan. Rebus daun sirsak tersebut dengan 2 gelas air, tunggu sampai tersisa 1 gelas[10].

2.2.2 Perhitungan Dosis rebusan daun sirsak dan Kaptopril

Dosis efektif rebusan daun sirsak adalah 300 ml/hari pada manusia dan dosis efektif Kaptopril adalah 25 mg pada manusia. Selanjutnya dilakukan konversi dosis dari manusia ke tikus[10].

Dosis Kaptopril = $25 \text{ mg} \times 0,018 = 0,45 \text{ mg}/200 \text{ g}$ Hewan uji yang diberikan dengan volume 1 mL untuk hewan uji dengan BB 200 g

2.2.3 Pembuatan larutan standar Kaptopril

Sebanyak 25 mg Kaptopril dimasukkan ke dalam labu takar, kemudian tambahkan 10 ml akuades, sehingga didapatkan konsentrasi Kaptopril sebesar 25 mg/10 ml atau 2500 ppm.

2.2.4 Melakukan Setting HPLC dan Pembuatan Fase Gerak Kaptopril

a. Setting HPLC

Panjang Gelombang maksimal Kaptopril : 258 nm

Retensi time : 1 mL/min

b. Fase Gerak Kaptopril

Fase geraknya = Aquadem : ACN : AAG (44:55:0.2)

2.2.5 Pengamatan interaksi profil farmakokinetika



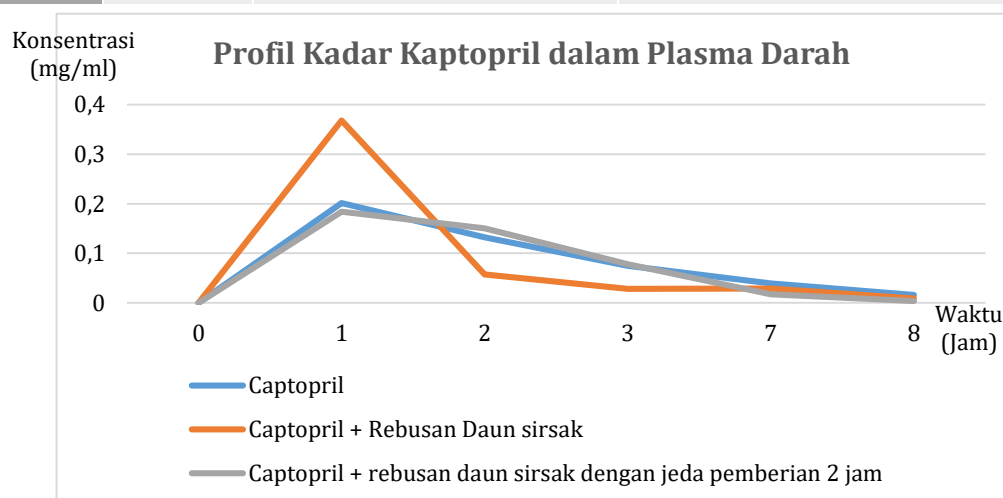
Pengamatan profil farmakokinetika dengan melakukan analisa obat dalam cairan hayati (darah) secara in vivo melalui rute oral dengan prosedur: mengambil darah dari hewan uji sebelum dilakukan intervensi yang berfungsi sebagai blanko, kemudian darah ditampung dalam flakon yang sebelumnya telah diberikan antikoagulan. Kemudian menimbang berat badan hewan uji dan konversi dosis sediaan uji. Hewan uji diberikan sediaan uji secara oral, kelompok kontrol mendapatkan Kaptopril dan kelompok perlakuan I mendapatkan Kaptopril dan rebusan daun sirsak secara bersamaan, sedangkan kelompok perlakuan II pemberiannya diberikan jeda 2 jam. Kemudian setiap jam sampai jam ke - 8 darah hewan uji diambil dengan volume kurang lebih 0,5 mL, tampung dalam flakon yang sebelumnya telah diberikan antikoagulan. Lakukan sentrifugasi darah, kemudian diukur kadarnya menggunakan yang telah tervalidasi. Kemudian buat kurva perbandingan kadar antar kelompok[16-17].

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini kelompok hewan uji dibagi menjadi tiga kelompok. Hasil penelitian dapat dilihat pada tabel dan gambar di bawah ini :

Tabel 1. Profil kadar Kaptopril dalam darah tikus putih galur wistar menggunakan HPLC

Waktu	Kaptopril (mg)	Kaptopril + Rebusan Daun sirsak (mg)	Kaptopril + rebusan daun sirsak dengan jeda pemberian 2 jam (mg)
0	0	0	0
1	0,201	0,368	0,184
2	0,132	0,057	0,150
3	0,075	0,028	0,078
7	0,039	0,029	0,017
8	0,016	0,009	0,004



Gambar 2. Profil Kadar Kaptopril dalam Plasma Darah



Dari gambar , dapat dilihat bahwa kurva yang didapatkan menggambarkan perubahan kadar Kaptopril dalam plasma terhadap waktu. Kurva yang terbentuk menggambarkan kurva kinetik trieksponensial yang menunjukkan Kaptopril maupun kombinasi captoril dengan rebusan daun sirsak mengalami tiga fase perubahan dalam tubuh yaitu fase absorpsi, fase distribusi dan fase eliminasi, sehingga obat mengikuti model dua kompartemen terbuka. Hasil perhitungan parameter farmakokinetika ditunjukkan pada tabel berikut :

Tabel 2. Parameter Farmakokinetika

Parameter Farmako-kinetika	Kaptopril	Kaptopril + Rebusan Daun sirsak	Kaptopril + rebusan daun sirsak dengan jeda pemberian 2 jam
A	0,410 mg	0,137 mg	0,313 mg
B	0,233 mg	0,073 mg	0,434 mg
C	0,337 mg	0,381 mg	0,200 mg
α	0,57	0,21	0,42
β	0,29	0,71	0,54
$K\alpha$	0,49	0,38	0,20
$t_{1/2}$ eliminasi	2,4 jam	3,5 jam	1,3 jam
$t_{1/2}$ distribusi	1,2 jam	1 jam	1,7 jam
$T_{1/2}$ absorpsi	1,4 jam	0,8 jam	3,4 jam
k_{12}	0,43/jam	0,14/jam	0,26/jam
k_{21}	0,34/jam	0,32/jam	0,47/jam
k	0,49/jam	0,46/jam	0,48/jam
C_{maks}	0,201mg	0,368 mg	0,184 mg
T_{maks}	1	1	1
$AUC_{0-\infty}$	0,4 mg	0,4 mg	0,4 mg

Berdasarkan hasil analisis analitik terdapat perbedaan pada profil farmakokinetika ketiga kelompok perlakuan, akan tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada profil farmakokinetika kelompok hewan uji yang hanya menggunakan Kaptopril saja dengan yang menggunakan kombinasi penggunaan Kaptopril dan rebusan daun sirsak. Berdasarkan tabel 1 dan gambar 2, hasil penelitian menunjukkan jika kombinasi dengan daun sirsak dapat meningkatkan kadar Kaptopril di dalam darah hewan uji. Pada tabel 3 dapat dilihat jika nilai kadar maksimal tertinggi terdapat pada kelompok kombinasi Kaptopril dan rebusan daun sirsak yang diberikan bersamaan. Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa hasil penelitian lain yang menunjukan rebusan daun sirsak efektif untuk mengatasi hipertensi. Berdasarkan tabel 3 juga diketahui meskipun kadar maksimal tertinggi terdapat pada kelompok kombinasi Kaptopril dengan rebusan daun sirsak yang diberikan bersamaan. Kecepatan eliminasi tertinggi juga terjadi pada kelompok ini. Hal ini dapat dilihat pada tabel 1 dimana terjadi penurunan yang sangat cepat dari jam pertama ke jam kedua, akan tetapi pada jam ke-8 kadar Kaptopril tertinggi juga terdapat pada kelompok ini. Peningkatan kecepatan eliminasi kemungkinan karena daun sirsak memiliki efek yang mirip dengan diuretika[18-24].



Tabel 3. Hasil analisis menggunakan SPSS berdasarkan data kadar obat dalam plasma darah

Tujuan Uji	Nama Uji	p	keterangan
Normalitas Data	Uji Kolmogorov-Smirnov	P < 0.05	Data tidak terdistribusi normal
Uji Beda semua kelompok	Uji Kruskal-Wallis	P = 0,633	Tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok hewan uji.
Uji beda antar 2 kelompok	Uji Mann-Whitney	0,412	Tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok hewan uji.
		0,775	
		0,512	
Kelompok Kaptopril : Kaptopril + rebusan daun sirsak secara bersamaan			
Kelompok Kaptopril : Kaptopril + rebusan daun sirsak yang diberikan jeda 2 jam			
Kelompok Kaptopril + rebusan daun sirsak secara bersamaan : Kaptopril + rebusan daun sirsak yang diberikan jeda 2 jam			

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya diketahui rebusan daun sirsak efektif untuk mengatasi hipertensi, karena daun sirsak memiliki kandungan kalium yang mampu mengatur keseimbangan cairan tubuh, semakin banyak ion kalium yang masuk maka semakin banyak juga ion natrium yang dapat dikeluarkan, sehingga memiliki fungsi yang mirip dengan diuretika yang mampu mempercepat ekskresi natrium dari dalam tubuh. Selain itu kalium di dalam cairan ekstrasel juga akan menyebabkan relaksasi jantung sehingga frekuensi denyut jantung menjadi lambat, mekanisme ini mirip dengan mekanisme penghambat kalsium (Calcium Channel Blocker/CCB), dimana dengan adanya kalium akan menurunkan masuknya kalsium ke otot jantung, sehingga terjadilah relaksasi jantung[18-24].

Berdasarkan panduan konsensus penatalaksanaan hipertensi tahun 2019, Inisiasi pengobatan pada sebagian besar pasien dengan menggunakan dua obat. Kombinasi dua obat yang sering digunakan adalah ACEi atau ARB dengan CCB atau diuretik. Berdasarkan mekanisme tersebut dapat disimpulkan jika mekanisme kerja dari daun sirsak mirip seperti diuretika dan CCB [25]. Berdasarkan mekanisme ini kombinasi dari Kaptopril dan rebusan daun sirsak memberikan efek yang sinergi dan saling menunjang. Akan tetapi potensi kejadian yang tidak diharapkan dari penggunaan efek yang bersinergi ini adalah terjadinya hipotensi, sehingga perlu dilakukan analisis lebih lanjut dengan melihat kontrol tekanan darah. Penelitian terkait interaksi penggunaan obat konvensional – herbal pada saat ini sangat diperlukan karena masyarakat sering sekali menggunakan tanaman herbal sebagai pendamping obat konvensional, sedangkan data terkait interaksi penggunaan obat tersebut masih terbatas. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan mengenai manfaat dan keamanan kombinasi kaptopril dengan rebusan daun Sirsak.



4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis statistik tersebut dapat disimpulkan jika tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada kelompok hewan uji yang hanya menggunakan Kaptopril saja dengan yang menggunakan kombinasi penggunaan Kaptopril dan rebusan daun sirsak.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada Kemendikbudristek dan Universitas Sari Mulia yang telah memfasilitasi kegiatan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2013. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI Tahun 2018.
- [2]. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI Tahun 2018.
- [3]. Zulfa, I.M., Rahmawati, Y.A., Anggraini, P.F. 2022. Potensi Interaksi Antar Obat dalam Peresepan Rawat Jalan Pasien Penyakit Jantung Akibat Hipertensi. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol.19 No.1. ISSN : 1693-8615.
- [4]. Paramita S, Dkk. 2017. Pola Penggunaan Obat Bahan Alam Sebagai Terapi Komplementer Pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*. 2017. Vol 1. No 7. *P-Issn: 2303-0267, E-Issn: 2407-6082*. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i7.56>
- [5]. Coria-Tellez Av, Montalvo-Gonzalez E, Yahia Em, Obledo-Vazquez En. (2016). *Annona Muricata: A Comprehensive Review On Its Traditional Medicinal Uses, Phytochemicals, Pharmacological Activities, Mechanisms Of Action And Toxicity*. *Arabian Journal Of Chemistry*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.01.004>.
- [6]. Sukandar, E.Y, Sigit J.I, Dewi P.N. 2014. Uji Efek Penurunan Tekanan Darah Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Pada Tikus Wistar Jantan. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, Vol. Xxxix, No. 1 & 2
- [7]. Patel S, Patel Jk. (2016). A Review On A Miracle Fruits Of *Annona Muricata*. *Journal Of Pharmacognosy And Phytochemistry*. 5(1): 137-148. E-ISSN: 2278-4136 P-ISSN: 2349-8234 JPP 2016; 5(1): 137-148
- [8]. Safruddin, Alfira N. 2017. Efektivitas Daun Sirsak Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Balibo Kabupaten Bulukumba. *Jurnal Kesehatan Panrita Husada | Vol. 2 No.2*. DOI:10.37362/jkph.v2i2.172
- [9]. Nurhanifah F. 2013. Perbandingan Pengaruh Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Derajat 1 Dan Hipertensi Derajat 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Tanjung Pati Kabupaten Lima Puluh Kota Tahun 2013.
- [10]. Jacob A. 2016. Efektifitas Pemberian Air Rebusan Daun Sirsak Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Di Desa Motoling I.



- [11]. Yulianto S. 2019. Pengetahuan Masyarakat Tentang Daun Sirsak Sebagai Antihipertensi. *Jurnal Kebidanan Dan Kesehatan Tradisional*, Volume 4, Ni,2, Halaman 57 - 119.
- [12]. James, P. A., Suzanne, O.M.D., Barry, L.C., William, C.C., Cheryl, D.H., Joel, H., *Et Al.* 2013. 2014 Evidence-Based Guideline For The Management Of High Blood Pressure In Adults Report From The Panel Members Appointed To The Eighth Joint National Committee (Jnc 8). *Jama (Journal Of American Medical Association)*. Doi: 10.1001/Jama.2013.284427
- [13]. Nugraheni, D.A., Andayani, T.M. 2015. Cost - Minimization Analysis Kaptopril Dibandingkan Lisinopril Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol 12 No. 2. Hal 179 - 189. ISSN:1693-8615.
- [14]. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, Song JY, Qiu R, Li Q, Xue H, Wright JM. First-Line Drugs Inhibiting The Renin Angiotensin System Versus Other First-Line Antihypertensive Drug Classes For Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 14;11:CD008170. Doi: 10.1002/14651858.CD008170.Pub3.
- [15]. Farida, Y., Yusvida, Z. 2020. Studi Potensi Interaksi Obat Antibiotik Pada Peresepan Pasien Pneumonia di Intensive Care Unit. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol.19 No.1. ISSN:1693-8615.
- [16]. Liu Q.M.K. 2014. Pharmacokinetic Interactions Between Herbal Medicines And Prescribed Drugs: Focus On Drug Metabolic Enzymes And Transporters. *Vurr Drug Metab.* 15(8):791-807. Doi: 10.2174/1389200216666150223152348.
- [17]. Mirawati. 2017. Interaksi Farmakokinetik Dan Farmakodinamik Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L) Dengan Gliklazid Dan Metformin Pada Tikus Model Diabetik. Disertasi.
- [18]. Nwokocha Cr, Owu Du, Gordon A, Thaxter K, Mccalla G, Ozolua Ri, Young L. (2012). Possible Mechanisms Of Action Of The Hypotensive Effect Of *Annona Muricata* (Soursop) In Normotensive Sprague-Dawley Rats. *Pharmaceutical Biology*. 50(11): 1436-1441.
- [19]. Chukwuemeka R Et Al. 2012. Possible Mechanism Of Action Of The Hypotensive Effect Of *Annona Muricata* (Soursop) In Normotensive Spragur-Dawley Rats. *Pharmaceutical Biology*, 2012; Early Online: 1-6. ISSN 1388-0209 Print/ISSN 1744-5116 Online. DOI: 10.3109/13880209.2012.684690
- [20]. Moghadamtousi SZ Et Al. 2015. *Annona Muricata* (Annonaceae) : A Review Of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins And Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 15625-15658; Doi:10.3390/Ijms160715625
- [21]. Ana V Et Al. 2018. *Annona Muricata* : A Comprehensice Review On Its Traditional Medicinal Uses, Phytochemicals, Pharmacological Activities, Mechanisms Of Action And Toxicity. *Arabian Journal Of Chemistry*.
- [22]. Sokpe A Et Al. 2020. Hypotensive And Antihypertensive Properties And Safety Fir Use Of *Annona Muricata* And *Persea Americana* And Their Combination Products. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Dec 10;2020:8833828. Doi: 10.1155/2020/8833828. Ecollection 2020.



- [23]. Hamdan, Musniati N. 2020. Ekstrak Daun Sirsak Terhadap Tekanan Darha Pada Hipertensi. *Journal Of Holistic And Traditional Medicine*. Vol..05 No,02. E-ISSN.2541-5409, P-ISSN.2541-4178.
- [24]. Swastini N. 2021. Literatur Review : Efektivitas Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn) Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Hipertensi. *Jurnal Imiah Kesehatan Sandi Husada*. Volume 10| Nomor 2| Desember|2021 E-ISSN: 2654-4563 Dan P-ISSN: 2354-6093. DOI 10.35816/jiskh.V10i2.618
- [25]. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. 2019. *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019*.

