

DAUN SIRSAK ANNONA MURICATA L. SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK

**Ipang Djunarko*, Felysiana Dasilva Anggal, Esteria Ayu Wulandari Sugianto, Katarina Apriliani
Mardiana Rahayuningsih, Florentina Galuh Ivanka, Kasilda Carolida Sebo Wea, Leonardo Susanto
Utomo**

Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Paingan, Maguwoharjo, Depok, Sleman, Yogyakarta 55282,
Indonesia

*ipang@usd.ac.id

ABSTRAK

Peningkatan prevalansi diabetes menjadi penyebab banyaknya penelitian terkait antihyperglykemik untuk mencari senyawa terutama dari tanaman yang memiliki potensi dalam menurunkan kadar gula darah. Sudah cukup banyak penelitian mengenai daun sirsak, sifat serta manfaatnya yang dilakukan secara komprehensif untuk mengetahui efektivitas daun sirsak dalam menurunkan kadar gula darah. Tinjauan ini bertujuan untuk merangkum secara sistematis studi terkait daun sirsak dalam manajemen kadar gula darah. Penelusuran artikel dilakukan secara daring melalui 5 database akses terbuka (PubMed, GoogleScholar, Elseiver, Crossref, dan Proquest) selama 2 minggu pada awal bulan Oktober 2021. Digunakan kata kunci *antihyperglycemic*, *diabetes mellitus*, *soursop leaf*, *UTGO*, *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico test*. Diidentifikasi 18 studi dari tahun 2011-2021 dengan kriteria yaitu 5 studi *in vitro*, 8 studi *in vivo*, dan 5 studi *in silico*. Studi *in vitro* mengatakan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki aktivitas α -glukosidase, α -amilase, dan memiliki kandungan fenolik yang tinggi. Studi *in vivo* mengatakan bahwa daun sirsak dapat meningkatkan toleransi glukosa dan mengurangi penyerapan glukosa pada tikus terinduksi glukosa. Studi *in silico* mengatakan bahwa daun sirsak memiliki aktivitas penghambatan α -amylase sehingga menurunkan kadar gula darah melalui jalur yang serupa dengan α -amylase. Daun sirsak banyak dikonsumsi oleh masyarakat sehingga perlu dilakukan eksplorasi lebih lanjut.

Kata kunci: *annona muricata L.*; antihyperglykemik; daun sirsak; hyperglykemik

SOURSOP LEAVES ANNONA MURICATA L. AS ANTIHYPERGLYCEMIC

ABSTRACT

The increasing prevalence of diabetes is the cause of many studies related to antihyperglycemic to loof for compounds, especially from plants that have the potential to lower blood sugar levels. Soursop leaves have the potential to lower blood sugar levels but no comprehensive, evidence-based systematic review of the topic is available. This study aims to systematically summarize studies related to soursop leaves in blood glucose levels. Article searches were conducted online through 5 open access databases (PubMed, GoogleScholar, Elseiver, Crossref, and Proquest) for 2 weeks in early October 2021. The keywords were antihyperglycemic, diabetes mellitus, soursop leaf, UTGO, in vitro, in vivo, and in silico test. Identified 18 studies from 2011-2021 with the criteria, 5 in vitro studies, 8 in vivo studies, and 5 in silico studies. In vitro studies, soursop leaf extract has α -glucosidase activity, α -amylase, and has a high phenolic content. In vivo studies, soursop leaves can improve glucose tolerance and reduce glucose absorption in glucose-induced rats. In silico studies, soursop leaves have α -amylase inhibitory activity, thereby lowering blood sugar levels through a pathway similar to α -amylase. Soursop leaves are widely consumed by the community so that further exploration is needed.

Keywords: annona muricata L.; antihyperglycemic; hyperglycemic; soursop leaf

PENDAHULUAN

Hiperglikemia merupakan peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik diabetes (Dipiro et al., 2020). Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang dihasilkan dari defisiensi relatif dalam sekresi insulin dan atau resistensi terkait dengan hormon insulin (Justino et al., 2018). *World Health Organization* (WHO)

berpendapat bahwa, DM merupakan penyebab utama kematian secara global dan menyebabkan sekitar 1,5 juta kematian pada tahun 2019 di dunia dan tahun 2014 tercatat sebanyak 422 juta orang dewasa menderita diabetes (Atanu et al., 2021; WHO, 2016). Indonesia sendiri berada pada peringkat ke-7 diantara 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak yaitu sebesar 10,7 juta. Jika masalah ini terus berlanjut, maka pada tahun 2045, 700 juta orang akan menderita diabetes (Vásquez et al., 2021). Peningkatan diabetes yang terus menerus setiap tahunnya dapat menyebabkan peningkatan kejadian komplikasi kronik, yang mengakibatkan kejadian angka kematian dan angka kesakitan sehingga perlu perhatian khusus, upaya pencegahan, dan pengendalian kejadian diabetes (Lathifah, 2017).

Terapi farmakologis diabetes dapat berupa obat oral. Saat ini penatalaksanaan terapi DM dengan obat-obat sintesis sering menemui kegagalan, antara lain disebabkan efek samping dan biaya yang tinggi akibat pengobatan jangka panjang (Wahyuni et al., 2015). Selain itu, didaerah yang tidak mempunyai apotek, obat untuk penyakit ini juga sulit untuk ditemukan, maka dari itu perlu dicari obat alternatif lain (Ratya, 2014). *Back to nature* populer pada tahun 2000 karena mengajak masyarakat memanfaatkan alam secara bijaksana untuk kepentingan manusia sehingga saat ini terjadi peningkatan penggunaan bahan alam untuk obat tradisional, salah satunya terkait dengan pengobatan diabetes (Yulina, 2017; Aprina, et al., 2020). Penggunaan obat herbal dipilih karena efektifitasnya yang bagus, minimnya efek samping serta biaya yang relatif lebih rendah. Salah satu tanaman yang digunakan sebagai agen antidiabetik adalah tanaman sirsak (Agu et al., 2019). Tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tanaman yang termasuk dalam keluarga Annonaceae dan merupakan tanaman obat yang telah digunakan sebagai obat alami untuk berbagai penyakit (Ahalya et al., 2014).

Semua bagian tanaman sirsak memiliki aktivitas farmakologis sebagai obat herbal. Bagian daun memiliki aktivitas farmakologis inti yang meliputi antileishmanial, antiplasmodial, diabetes, pembesaran prostat dan *hepatoprotection* (Alsenosy et al., 2019; Atanu et al., 2019). Bagian biji yang dihancurkan dapat digunakan sebagai obat cacing, buah dan bunga digunakan untuk pilek. Bagian kulit kayu dan akar digunakan sebagai antihiperqlikemik dan antispasmodik (Vásquez, et al. 2021). Daun sirsak mempunyai kandungan senyawa aktif berupa flavonoid, saponin, alkaloid (Safarini, et al., 2019), dan senyawa acetogenin yang mampu menurunkan kadar glukosa darah (Ratya, 2014). Senyawa flavonoid memiliki efek hipoglikemik dengan mekanisme menghambat penyerapan glukosa, meningkatkan toleransi glukosa, serta memperbaiki resistensi insulin perifer (Hasanah et al., 2016). Saponin menurunkan kadar gula darah dengan menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase, yaitu bertanggung jawab terhadap perubahan karbohidrat menjadi glukosa (Makalalag and Wullur, 2013). Senyawa alkaloid bekerja dengan cara memperbaiki GLUT 4 yang berfungsi mengatur insulin, serta meningkatkan aktivitas glukokinase dalam mengatur kadar glukosa dalam darah (Khalid et al., 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Setiawaty, et al (2015) menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) mampu menjadi agen anti diabetes secara *in vivo* melalui mekanisme penurunan stres oksidatif dan secara signifikan terbukti adanya penurunan kadar glukosa darah. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Alwan, et al (2020), pada pengujian efek daun sirsak (*Annona muricata*) secara *in vitro* menunjukkan efek yang signifikan pada penghambatan enzim amilase dan glukosidase yang menyebabkan penekanan hiperqlikemia postprandial sehingga jumlah glukosa yang diserap ke dalam sirkulasi darah menjadi tertunda. Sudah cukup banyak penelitian mengenai daun sirsak, sifat serta manfaatnya yang dilakukan secara komprehensif untuk mengetahui efektifitas daun sirsak dalam menurunkan kadar glukosa darah. Oleh

karena itu, tinjauan ini bertujuan untuk merangkum secara sistematis studi terkait daun sirsak dalam manajemen kadar glukosa darah.

METODE

Literatur dieksplorasi selama 2 minggu sejak awal Oktober. Sumber pustaka diperoleh dari sumber pencarian legal seperti *Pubmed*, *Google Scholar*, *Elsevier*, *Crossref*, dan *Proquest*. Kata kunci pada pencarian berkisar pada *diabetes mellitus*, *antihyperglycemic*, *antidiabetic*, *the potential of soursop leaves as antidiabetic*, *mechanism of soursop leaf secondary metabolites as antidiabetic*, *in vitro*, *in vivo*, *in silico antidiabetic test*, *sucrose and glucose induced diabetic (UTGO method)*, *alloxan and streptozotocin induced diabetic*. Literatur yang digunakan dalam rentang 10 tahun terakhir dan terbatas pada *original article*, *review article*, dan *textbook* dalam bahasa inggris dan bahasa indonesia tidak lebih 20% dari total literatur yang diacu. Pencarian literatur menghasilkan 52 artikel penelitian yang dilakukan dari tahun 2011 hingga 2021. Artikel penelitian yang telah didapat diklasifikasikan menjadi 3 model studi yaitu studi *in vitro* (n = 5), studi *in vivo* (n = 8), dan studi *in silico* (n = 5).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) menggambarkan gangguan metabolisme dengan berbagai etiologi yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Oluwasegun et al., 2019). Klasifikasi diabetes melitus yaitu Diabetes Melitus Tipe I, Diabetes Melitus Tipe II, dan Diabetes Melitus Tipe Gestasional. Diabetes melitus tipe I terjadi karena kerusakan sel beta pankreas (reaksi autoimun). Sel beta pankreas merupakan satu-satunya sel tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Bila terjadi kerusakan sel beta pankreas mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Patofisiologi DM tipe 1 yakni adanya reaksi autoimun akibat peradangan pada sel beta. Hal ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut *Islet Cell Antibody* (ICA). Reaksi antigen (sel beta) dengan antibodi ICA yang ditimbulkannya menyebabkan hancurnya sel beta. Selain karena autoimun, DM tipe 1 juga bisa disebabkan oleh virus *cocksakie*, *rubella*, *citomegalo virus* (CMV), herpes. Diabetes melitus tipe II adalah penyakit gangguan metabolik di tandai kenaikan gulah darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Marzel, 2020). Diabetes melitus tipe gestasional merupakan kehamilan normal yang disertai dengan peningkatan insulin resistance dimana ibu hamil gagal mempertahankan euglycemia. Kondisi diabetes atau intoleransi glukosa pertama kali didapati selama masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua atau ketiga (Cahyani & Kusumaningrum, 2017).

Sirsak (*Annona Muricata* L.)

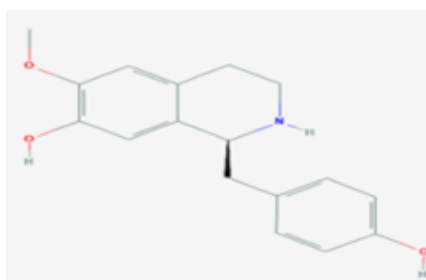
Sirsak merupakan spesies tanaman dari genus *Annona* yang memiliki klasifikasi taksonomi sebagai berikut

Kerajaan : *Plantae*
Divisi : *Angiospermae* (Magnoliophyta)
Kelas : *Magnolid*
Ordo : *Magnoliales*
Famili : *Annonaceae*
Genus : *Annona*
Spesies : *Annona muricata* L. (Gavamukulya et al, 2017)

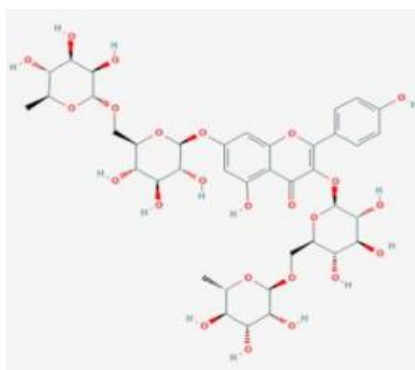
Annona muricata L., umumnya dikenal sebagai *soursop*, *graviola*, *guanabana*, dan *sirsak*, adalah anggota keluarga *Annonaceae* yang terdiri dari sekitar 130 gen dan 2300 spesies. pohon berwarna hijau, terestrial, tegak dengan tinggi dan fitur 5–8 m kanopi bundar yang terbuka dengan daun besar, mengkilap, hijau tua. Buahnya berukuran besar dan dapat dimakan, berbentuk hati dan berwarna hijau, dan diameternya bervariasi antara 15 dan 20 cm (Moghadamtousi, et al., 2015; Ioannis, et al., 2016). *Sirsak* sebagian besar berasal dari daerah subtropis dan tropis (Acésio et al., 2017).



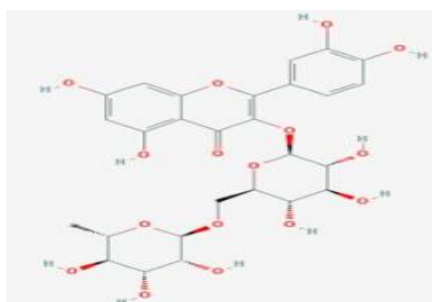
Gambar 1. Pohon, daun, buah sirsak (Moghadamtousi et al., 2015).



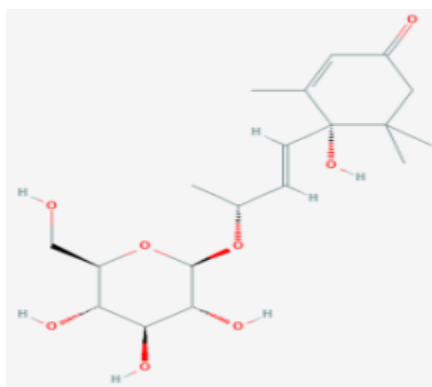
Gambar 2. Struktur *Rutin* pada Daun *Sirsak*



Gambar 3. Struktur *kuercetin 3-O-neohesperidoside* pada Daun *Sirsak*



Gambar 4. Struktur *Kaempferol 3-O-rutinoside* pada Daun *Sirsak*



Gambar 5. Struktur *Roseoside* pada Daun Sirsak (Sugiharto et al, 2020).

Selama 20 tahun terakhir, flavonoid dipelajari sebagai inhibitor enzim α -glukosidase (Sarian et al., 2017). Senyawa *Rutin* (Gambar 2), *kuersetin 3-O-neohesperidoside*, *kaempferol 3-O-rutinoside* (Gambar 4), *Coclaurine*, *Roseoside* (Gambar 5) yang terkandung pada daun sirsak memiliki nilai afinitas tinggi terhadap α -Glukosidase (Sugiharto et al., 2020) Enzim α -glukosidase terletak di *brush border* jejenum dan menjadi enzim penting dalam memecah ikatan glikosidik karbohidrat menjadi monosakarida yang selanjutnya absorpsi (Jaiswal, et al., 2013; Patil, et al., 2015). Salah satu strategi penting dalam management DM tipe 2 ialah penghambatan α -glukosidase sehingga menurunkan kadar gula darah *post-prandial* (Proença, et al., 2017).

Berdasarkan studi *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico* dari sirsak, salah satu efek farmakologi yang dapat diberikan yaitu antihiperglikemik (Nayak and Hegde, 2021). Ekstrak etanol daun sirsak mampu menjadi agen antihiperglikemik secara *in vivo* melalui mekanisme penurunan stres oksidatif dan secara signifikan terbukti adanya penurunan kadar glukosa darah. Secara *in vitro* ekstrak daun sirsak mampu menghambat enzim amilase dan glukosidase yang menyebabkan penekanan hiperglikemia postprandial sehingga glukosa yang akan terserap ke sirkulasi darah berkurang (Alwan et al., 2020). Secara *in silico* melalui molekuler docking komputasional, kandungan senyawa aktif dari ekstrak daun sirsak berupa flavonoid mampu berinteraksi dengan empat residu asam amino (His 239, His 279, Glu 304, dan Pro 309) di enzim α -glukosidase (Calzada et al., 2017).

Studi In Vitro

Beberapa studi *in vitro* mengenai *A. muricata* (Tabel 1) menunjukkan bahwa *A. muricata* memiliki peran sebagai inhibitor α -amilase, inhibitor α -glukosidase, serta sebagai antioksidan. Aktivitas α -amilase dan α -glukosidase memiliki pengaruh besar pada kadar glukosa darah dan penghambatannya yang dapat secara signifikan menurunkan kenaikan glukosa darah postprandial. Kandungan total fenol yang tinggi dalam ekstrak *A. muricata* dianggap bertanggung jawab atas efek penghambatan terhadap α -amilase dan α -glukosidase yang tinggi. Efek penghambatan α -amilase dan α -glukosidase mungkin juga diakibatkan adanya banyak konstituen kimia seperti acetogenins, lignan (*phyllanthin* dan *hypophyllanthin*), terpen, flavonoid (*quercetin*, rutin), dan alkaloid dalam ekstrak *A. muricata* (Agu et al., 2019).

Tabel 1.
Daftar Publikasi Terkait Pemanfaatan Daun Sirsak sebagai Antihiperlikemik Secara Uji In Vitro

No	Ekstrak	Metode Uji	Dosis atau Konsentrasi	Hasil	Referensi
1.	Ekstrak Metanol Daun Sirsak	Uji α -glukosidase	0,3; 0,6; 0,9; 1,2; 1,5 mg/mL	Menghambat aktivitas α -glukosidase dengan nilai IC50 sebesar 1,912 mg/dL	Berawi, 2017.
		uji α -amilase		Menghambat aktivitas α -amilase dengan nilai IC50 sebesar 2,390 mg/dL	
	Ekstrak Cair Daun Sirsak	Uji total kandungan fenolik		Mengandung total fenolik yang tinggi dengan kandungan fenol 5,1 sedangkan standarnya 0,30.	
2.	Ekstrak Etanol dan Fraksi n-Butanol Daun Sirsak	Uji α -amilase	20, 40, 60, 80 μ g/mL	Menunjukkan nilai IC50 sebesar 73,426 μ g/ml pada penghambatan α -amilase.	Justino et al., 2018.
		Uji α -glukosidase	500, 1000, 1500 μ g/mL	Menunjukkan nilai IC50 sebesar 64,425 μ g/ml pada penghambatan aktivitas α -glukosidase	
		Penghambatan lipase pancreas	500, 1000, 1500, 2000 μ g/mL	Menunjukkan nilai IC50 sebesar 74,2 μ g/ml pada penghambatan aktivitas Lipase pancreas	
		Lipid peroksidasi	0,15; 1,5; 15 μ g/mL	Menunjukkan nilai IC50 sebesar 72,60 μ g/ml pada penghambatan peroksidasi lipid hati	
3.	Ekstrak Metanol Daun Sirsak	Uji α -amilase	Seri konsentrasi ekstrak 0-200 μ L.	Menunjukkan penghambatan α -amilase dengan IC50 1.846 mg/dL.	Agu et al., 2019.
		Uji α -glukosidase	Seri konsentrasi ekstrak 0-200 μ L.	Menunjukkan penghambatan α -glukosidase dengan IC50 1623 mg/dL.	
	Ekstrak Etil Asetat Daun Sirsak	Uji α -amilase	Seri konsentrasi ekstrak 0-200 μ L.	Menunjukkan penghambatan α -amilase dengan IC50 3.186 mg/dL.	
		Uji α -glukosidase	Seri konsentrasi ekstrak 0-200 μ L.	Menunjukkan penghambatan α -glukosidase dengan IC50 1919 mg/dL.	
	Ekstrak Diklorometana Daun Sirsak	Uji α -amilase	Seri konsentrasi ekstrak 0-200 μ L.	Menunjukkan penghambatan α -amilase dengan IC50 2.127 mg/dL.	
		Uji α -glukosidase	Seri konsentrasi ekstrak 0-200 μ L.	Menunjukkan penghambatan α -glukosidase dengan IC50 7188 mg/dL.	
4.	Ekstrak Cair Daun Sirsak	Uji α -amilase	100 μ L dari 0.5% ekstrak	Menunjukkan adanya penghambatan α -amilase dengan persentase penghambatan sebesar 48.84%.	Atanu et al., 2021.
	Ekstrak Hidrometanol Daun Sirsak			Menunjukkan adanya penghambatan α -amilase dengan persentase penghambatan sebesar 53.31%.	
	Ekstrak Metanol Daun Sirsak			Menunjukkan adanya penghambatan α -amilase dengan persentase penghambatan sebesar 43.01%.	
	Ekstrak Etil asetat Daun Sirsak			Menunjukkan adanya penghambatan α -amilase dengan persentase penghambatan sebesar 14%.	
	Ekstrak n-Butanol Daun Sirsak			Menunjukkan adanya penghambatan α -amilase dengan persentase penghambatan sebesar 25.49%.	

Penghambatan enzim dapat memperlambat pemecahan polisakarida makanan menjadi sakarida sederhana di saluran pencernaan sehingga dapat mengurangi hiperglikemia postprandial. Pati dan karbohidrat lainnya dicerna oleh α -amilase menjadi sejumlah besar maltosa, selanjutnya dicerna oleh α -glukosidase menjadi glukosa untuk diserap di usus manusia. Inhibitor α -glukosidase menghambat aktivitas α -glukosidase dengan menempati tempat pengikatan α -glukosidase dan gula secara reversibel, sehingga mengurangi degradasi polisakarida, menunda penyerapan karbohidrat di usus, dan mencapai efek hipoglikemik. Senyawa aktif dalam ekstrak daun sirsak hanya berikatan dengan kompleks enzim-substrat dan penghambatan yang disebabkan oleh senyawa tersebut tidak terpengaruh oleh peningkatan konsentrasi substrat dimana tidak peduli konsentrasi tinggi atau rendah yang digunakan karena inhibitor α -amilase dan α -glukosidase tetap akan mengurangi mobilisasi glukosa dalam darah postprandial yang berefek dalam penekanan hiperglikemia postprandial karena jumlah glukosa yang diserap ke dalam sirkulasi darah menurun (Agu et al., 2019; Alqahtani et al., 2020; Gong et al., 2020).

Ekstrak daun sirsak berpotensi meningkatkan kapasitas antioksidan dan menurunkan stres oksidatif dengan adanya kandungan senyawa berupa 2,3-dihidrobensofuran. Stres oksidatif berperan penting dalam perkembangan komplikasi diabetes baik pada sistem mikrovaskular maupun makrovaskular. Stres oksidatif pada penderita diabetes terjadi terutama karena produksi radikal bebas oksigen yang berlebihan dari auto-oksidasi glukosa, protein terglykasi, dan glikasi enzim antioksidan (Suastuti et al, 2015). Radikal bebas bertanggung jawab atas kerusakan oksidatif makromolekul (protein, lipid, dan asam nukleat) pada pasien diabetes. Antioksidan dapat berperan dalam mencegah hal tersebut. Mekanisme pertahanan antioksidan melibatkan strategi enzimatik dan nonenzimatik. Antioksidan non-enzimatik yang umum seperti vitamin A, C, dan E, glutathione, beberapa bioflavonoid, antioksidan mineral (misalnya, tembaga, seng, mangan, dan selenium), dan kofaktor seperti asam folat, asam urat, albumin, dan vitamin B1, B2, B6, dan B12. Antioksidan enzimatik seperti superoksida dismutase, katalase, glutathione peroksidase, dan glutathione reduktase. Antioksidan mempengaruhi transduksi sinyal dan regulasi proliferasi dan respon imun (Matough et al, 2012).

Kandungan yang terdapat dalam *A. muricata* juga berperan dalam memproteksi dan membantu pemulihan sel β pankreas. Sel β pankreas bertanggung jawab untuk pemulihan dan sekresi insulin, hormone penting untuk metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Berkembangnya kondisi hiperglikemik menjadi diabetes dapat diakibatkan dari berkurangnya massa sel dan gangguan sekresi insulin. *A. muricata* memiliki potensi melindungi pankreas dengan meregenerasi sel pankreas, mempertahankan area pulau pankreas, proliferasi sel, dan penghambatan terhadap protein FOCO₁ sehingga menyebabkan peningkatan signifikan dalam sekresi insulin yang mengarah pada normalisasi kadar glukosa darah (Alwan et al, 2020).

Studi In Vivo

Studi *in vivo* *A. muricata* menunjukkan bahwa bagian daun *A. muricata* menunjukkan potensi sebagai antidiabetes (Tabel 2). Hewan uji yang digunakan pada studi *in vivo* sebagai besar merupakan hewan pengerat yang telah diinduksi *streptozotcin*, *alloxan*, dan glukosa. Hewan pengerat secara umum digunakan sebagai model hewan untuk mempelajari terkait mekanisme imunologi dan fungsi metabolik dari diabetes (Graham et al, 2011). Model uji dalam mendeteksi prediabetes yaitu uji toleransi glukosa oral (UTGO). Uji ini bertujuan mengetahui kemampuan tubuh dalam mentoleransi glukosa ketika terinduksi beban glukosa (Wijaya et al., 2016; Djuwarno and Abdulkadir, 2019). Pengukuran kadar gula darah dilakukan menggunakan glukometer (Gunawan et al, 2018).

Model pengujian yang dapat digunakan untuk melihat efek antidiabetes dapat melibatkan komponen kimia, pembedahan, dan manipulasi genetik untuk menghasilkan diabetes sesuai tujuan (Firdaus et al, 2016). Streptozotocin digunakan sebagai senyawa kimia penginduksi diabetes melitus (Florence et al., 2014; Alsenosy et al., 2019; Agbai et al., 2015). *Streptozotocin* (STZ) merupakan senyawa glukosamin-nitrosourea berasal dari *Streptomyces achromogenes* yang dapat merusak sel pankreas sehingga menyebabkan hipoinsulinemia yang berlanjut pada hiperglikemi (Graham et al, 2011). Streptozotocin dengan berat molekul 265 g/mol memiliki rumus molekul C₈H₁₅N₃O₇ dan strukturnya terdiri dari nitrosourea dengan gugus metil yang terikat pada salah satu ujungnya seerta ujung lainnya terdapat molekul glukosa (Eleazu et al, 2013). Penyimpanan STZ harus pada suhu 20°C untuk menghindari degradasi (Furman, 2021). Dosis STZ untuk induksi diabetes ringan 100 mg/kgBB subkutan sedangkan dosis 40-50 mg/kgBB intravena untuk induksi diabetes berat (Damasceno et al, 2014). Passos et al (2015) melaporkan bahwa indeks glikemik dan beban glikemik dari sirsak rendah dan memiliki potensi hipoglikemik.

Senyawa kimia penginduksi diabetes lainnya yaitu Aloksan. Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin: 5,6-dioksiurasil) termasuk senyawa hidrofilik. Aloksan merupakan senyawa yang tidak stabil. Waktu paro ketika suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit. Penurunan suhu membuat waktu paro aloksan menjadi lebih lama. Penginduksian aloksan pada hewan uji sebagai diabetogenik secara intraperitoneal, subkutan, dan intravena (Irdalisa et al, 2015). Penyerapan aloksan di pankreas awalnya diserap cepat oleh sel beta pankreas. Mekanisme yang terjadi yaitu aloksan bereaksi dengan GSH, sistein, askorbat, dan kelompok sulfhidril membentuk ikatan disulfida dan inaktivasi enzim dengan hasil reduksi asam dialurat. Hasil reduksi dioksidasi kembali menjadi aloksan membentuk siklus redoks membentuk spesies oksigen reaktif dan radikal superoksida. Mekanisme lain yang dilaporkan yaitu aloksan meningkatkan Ca dalam sel beta pankreas karena mendepolarisasi sel beta pancreas kemudian membuka saluran Ca. Peningkatan Ca berperan dalam pelepasan insulin yang bersama dengan ROS diketahui akan menyebabkan sel beta pankreas rusak (Rohilla and Ali, 2012).

Tabel 2.

Daftar Publikasi Terkait Pemanfaatan Daun Sirsak sebagai Antihiperglikemik Secara Uji In Vivo

No.	Ekstrak	Metode Uji	Dosis atau Konsentrasi	Hasil	Referensi
1.	Ekstrak Metanol Daun Sirsak	Uji Aktivitas pada amilase plasma dan jaringan pankreas.	0, 100, 200, 400, 600, 800 mg/kgBB	Menunjukkan adanya penghambatan terhadap aktivitas amilase pada plasma dan jaringan pankreas dengan nilai IC50 sebesar 1.846 mg/dL.	Agu et al., 2019.
2.	Ekstrak air-daun sirsak	UTGO-induksi glukosa	200 mg/kgBB	Meningkatkan toleransi glukosa dan mengurangi penyerapan glukosa dengan persen maksimum peningkatan glikemia dari baseline sebesar 14,19% tidak berbeda signifikan dengan kelompok metformin dengan persen sebesar 11,41% terhadap kadar baselinenya.	Vasquez et al., 2021.
3.	Ekstrak Cair Daun Sirsak	Induksi Tikus Diabetes-STZ	100, 200 mg/kg-po	Pemberian ekstrak cair daun sirsak 100 mg/kg dan 200 mg/kg secara peroral setiap hari selama 28 hari pada tikus diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah.	Florence et al., 2014.

No.	Ekstrak	Metode Uji	Dosis atau Konsentrasi	Hasil	Referensi
				Pemberian tunggal ekstrak dapat secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah masing-masing sebesar 75% (100 mg/kg) dan 58,22% (200 mg/kg) dibanding nilai awal.	
4.	Ekstrak Daun Sirsak	Etanol Induksi Diabetes-STZ	Mencit 5, 10, 15 g/kgBB	Pemberian ekstrak etanol daun sirsak 5, 10, dan 15 g/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah puasa. Rata-rata kadar gula darah puasa menurun dengan peningkatan dosis yang diberikan dosis 5 g/kgBB (127mg/dL), dosis 10 g/kgBB (114 mg/dL), dan dosis 15g/kgBB (97,75 mg/dL).	Khalid et al., 2020.
5.	Ekstrak Daun Sirsak	Etanol Induksi Diabetes-Streptozotocin	Tikus 10 mg/200mg, 20 mg/200 mg, 30 mg/200gr.	Menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah dengan efektivitas tertinggi pada konsentrasi 30mg/200mg.	Setiadi et al., 2019.
6.	Ekstrak Daun Sirsak	Etanol Induksi Diabetes-Alloxan	Mencit 150, 300, 600 mg/kgBB	Pemberiaan ekstrak pada dosis moderate (300 mg/kgBB) menunjukkan efektivitas yang paling tinggi dalam meningkatkan diameter pulau pankreas pada tikus yang diinduksi aloksan.	Dewi et al., 2020.
7.	Ekstrak Daun Sirsak	Etanol Induksi Diabetes-Alloxan	Tikus 1000, 2000, 5000 mg/kg BB.	Penurunan kadar gula darah paling efektif pada tikus dengan konsentrasi 5000 mg/kgBB.	Moniaga et al., 2014.
8.	Ekstrak Daun Sirsak	Etanol Induksi Diabetes-Alloxan	Tikus 200, 400 mg/kgBB	Adanya penurunan kadar gula darah, dimana ekstrak A. muricata dianggap sebagai agen yang poten untuk penurunan kadar gula darah sebanding dengan glibenclamide (pembanding dalam penelitian).	Opara et al., 2021.

Agu et al (2019) meneliti ekstrak metanol daun sirsak menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase pada mencit selama 28 hari. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak metanol daun sirsak memiliki aktivitas penghambatan enzim α -amilase dan α -glukosidase. Penelitian Vasquez et al, (2021) menunjukkan pemberian ekstrak air daun sirsak 200 mg/kgBB pada mencit terinduksi glukosa dengan metode uji toleransi gula oral mampu meningkatkan toleransi glukosa dan mengurangi penyerapan glukosa. Florence et al, (2014) melakukan penelitian pada mencit diabetes dengan pemberian diabetogenik streptozotocin (STZ) yang diberikan ekstrak cair daun sirsak 100mg/kg dan 200 mg/kg selama 28 hari. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak cair daun sirsak 100mg/kg dan 200 mg/kg selama 28 hari mampu menurunkan kadar gula darah mencit. Penurunan kadar gula darah pada mencit diabetes dengan diabetogenik STZ juga terjadi pada pemberian ekstrak etanol daun sirsak seperti yang dilakukan oleh Khalid et al (2020) dan Setiadi et al (2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Dewi et al (2020) pada mencit yang diinduksi aloksan dan pemberian ekstrak etanol daun sirsak dosis 150 mg/kg dan 300 mg/kgBB selama 14 hari

dapat menurunkan kadar gula darah dengan dosis yang memiliki efektivitas paling tinggi yaitu 300 mg/kgBB. Penelitian tersebut selaras dengan penelitian Opara et al (2021), yang menyatakan pemberian ekstrak etanol daun sirsak 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB selama 14 hari pada tikus terinduksi aloksan, ekstrak etanol daun sirsak dapat menurunkan kadar gula darah. Penelitian Moniaga et al (2014), terkait pemberian ekstrak etanol daun sirsak 1000 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 5000 mg/kgBB pada tikus terinduksi aloksan dengan pengukuran kadar gula darah pada menit ke 0, 30, 60, 90, dan 120, menunjukkan ekstrak etanol daun sirsak juga dapat menurunkan kadar gula darah. Penurunan kadar gula darah dari pemberian ekstrak etanol daun sirsak dapat terjadi karena memiliki kandungan antioksidan yang dapat menghambat pembentukan ROS.

Studi *In Silico*

Studi *in silico* dapat menggunakan model molekular docking untuk menapisakan senyawa berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap protein target (Adelina et al, 2018). Pendekatan *in silico* dilakukan untuk mencari kemungkinan adanya interaksi antara target potensial dan molekul yang diperoleh dari ekstrak daun sirsak yang menghasilkan flavonoid sebagai agen farmakologis baru dan untuk meningkatkan efisiensi dalam optimasi aktivitas senyawa induk (Calzada et al, 2017).

Tabel 3.

Daftar Publikasi Terkait Pemanfaatan Daun Sirsak sebagai Antihiperqlikemik secara Uji *In Silico*

No	Ekstrak	Senyawa	Metode Uji	Hasil	Referensi
1.	Ekstrak Air Daun Sirsak	Asam ftalat dan isopropenil-3,8-dimetil-1,2,3,3A,4,5,6,7-oktahidroazulen.	5- Komputasi menggunakan web server Way2drug, STITCH, dan molecular docking	Asam ftalat dan 5-isopropenil-3,8-dimetil-1,2,3,3A,4,5,6,7-oktahidroazulen yang terkandung dalam ekstrak air daun sirsak memiliki afinitas lemah terhadap DPP4. Hanya asam ftalat yang memiliki afinitas lemah terhadap FoxO-1 dalam nukleus.	Damayanti et al., 2019.
2.	Ekstrak Etil asetat Daun Sirsak	Acetogenin, acetylguanacone	15- Analisis Docking BSP-SLIM	Senyawa isolat menunjukkan potensi penghambatan yang kuat untuk α -amylase dan α -glucosidase, serta memiliki kemampuan yang lebih baik untuk mengikat enzim dari pada obat standar (Metformin).	Agu et al., 2019.
3.	Struktur 3D zat aktif daun sirsak yang	<i>Gallic acid, Epicatechine, Quercetin 3-Orutinosid, Catechine, Kaempferol 3-O-rutinoside,</i>	Homologi menggunakan swiss	Diduga senyawa quercetin 3-O-neohesperidoside, kaempferol 3-O-	Masdianto et al., 2020.

No	Ekstrak	Senyawa	Metode Uji	Hasil	Referensi
	diperoleh dari pubchem	<i>Quercetin, Kaempferol, Annonaine, atherosperminine, Isolaureline, Xylophine, Annonamine, Reticuline, Stepharine, Anomurine, anomuricine, chlorogenic acid, coclaurine, corexime, Annoionol A, Annoionol B, Annoionoside, Vomifoliol, Roseoside, (+)-Epiloliolide, Loliolide, dan rutin</i>	model http://swissmodel.expasy.org . Molecular docking menggunakan web http://www.dockingserver.com .	rutinoside, rutin dan roseoside memiliki efek hipoglikemia seperti pioglitazon dan hanya senyawa roseoside yang dapat diberikan secara per oral	
4.	Ekstrak Hidrometano Daun Sirsak	n-asam dekanuat, asam oleat, 1-Eicosen n-asam heksadekanoat, asam oktadekanoat, asam tetradekanoat, heptadekanolid, cyclotetracosane, asam tetrakosanoat, asam 6-Octadecenoic, siklopentadekanon, 1-Oktadesen, 3-Eicosen, 13-Tetradecen-1-ol asetat, asam erusat, 5-Eicosen.	AutoDock Tool v1.5.6	Adanya aktivitas penghambatan α -amylase, dimana senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun sirsak mengatur kadar gula darah melalui jalur yang serupa dengan α -amylase.	Atanu et al., 2021.
5.	27 senyawa aktif daun sirsak dari 200 senyawa penelitian	<i>Rutin, Quercetin 3-O-neohesperidoside, Kaempferol 3-O-rutinoside, dan Roseoside,</i>	Prediksi sifat fisikokimia (<i>Lipinski Rule of Five</i>) dan farmakokinetik dengan parameter ADME dan toksisitas menggunakan PKCSM.	Memiliki kemiripan fisikokimia dan farmakokinetik serta potensi yang lebih rendah pada penghambatan α -Glucosidase dan α -Amylase dibandingkan <i>Acarbose</i>	Sugiharto et al., 2021.

Tabel 4. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.)

Nama Senyawa	Rumus Kimia	Parameter <i>Lipinski Rule of Five</i>				
		BM	Log P	HBA	HBD	PSA
Akarbosa	C25H43NO18	645.608	-8.5645	19	14	250.228
<i>Kaempferol 3-O-rutinosida</i>	C31H38O19	714.626	-4.3002	19	13	280.743
<i>Rutin</i>	C27H30O16	610.521	-1.6871	16	10	240.901
<i>Kuersetin 3-O-neohesperidoside</i>	C27H30O16	610.521	-1.6871	16	10	240.901
<i>Roseoside</i>	C19H30O8	384.441	-0.576	8	5	158.277

Sugiharto et al (2020) menyatakan bahwa berdasarkan hasil prediksi fisiko kimia (*Lipinski Rule of Five*), didapatkan kemiripan antara empat senyawa aktif dari ekstrak daun sirsak dengan Akarbosa. Empat senyawa ini berupa rutin, *quercetin*, 3-O-neohesperidoside dan kaemferol 3-O-rutinoside. Keempat senyawa ini memiliki aktivitas penghambatan α -glukosidase dan α -amilase yang lebih rendah jika dibandingkan dengan akarbosa namun potensi senyawa murni berbeda dengan dengan ekstrak. Kemungkinan adanya senyawa aktif lain yang belum teridentifikasi dapat berpengaruh terhadap potensi senyawa aktif daun sirsak sebagai penghambat α -gluksidase dan α -amilase. Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sugiharto et al (2021), penelitian Agu et al (2019), yang menggunakan senyawa 15-acetyl guanaco menunjukkan adanya potensi penghambatan α -gluksidase dan α -amilase yang kuat. Pengikatan metformin (sebagai pembanding) ke situs aktif α -gluksidase dan α -amilase lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak daun sirsak. Disimpulkan bahwa senyawa isolasi ekstrak daun sirsak memiliki kemampuan lebih baik dalam mengikat enzim daripada metformin.

SIMPULAN

Sirsak merupakan tanaman daerah subtropis dan tropis yang memiliki potensi menurunkan kadar gula darah khususnya pada bagian daunnya telah dibahas pada artikel ini. Berdasarkan hasil review menggunakan studi *in vitro*, *in vivo*, dan *in silico* pada ekstrak cair, ekstrak etil-asetat, ekstrak hidrometanolik, ekstrak etanol, dan ekstrak metanol daun sirsak, dapat diketahui bahwa daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan kadar gula darah dengan menghambat enzim α -glukosidase dan α -amilase.

DAFTAR PUSTAKA

- Acesio, N.O., Carrijo, G.S., Batista, T.H., Damasceno, J.L., Correa, M.B., Tozatti, M.G., Cunha, W.R., Tavares, D.C. (2017). Assessment of the antioxidant, cytotoxic, and genotoxic potential of the *Annona muricata* leaves and their influence on genomic stability. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 80(23–24), 1290–1300.
- Adelina, R., kurniatri, A.A. (2018). Mekanisme Katekin Sebagai Obat Antidislipidemia (Uji In Silico). *Buletin Penelitian Kesehatan*, 46(3), 147–154.
- Agu, K., Eluehike, N., Ofeimun, R., Abile, D., Ideho, G., Ogedengbe, M., Onose, P., Elekofehinti, O. (2019). Possible anti-diabetic potentials of *Annona muricata* (soursop): inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities. *Clinical Phytoscience*, 5(1), 1–2.
- Ahalya, B., Shankar, R., Kiranmayi, G. (2014) Exploration of anti-hyperglycemic and hypolipidemic activities of ethanolic extract of *Annona muricata* bark in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 25(2), 21.
- Alsenosy, A., El-Far, A., Sadek, M., Ibrahim, A., Atta, S., Ahmed, A., Jaouni, K., Mouss, S. (2019). Graviola (*Annona muricata*) attenuates behavioural alterations and testicular oxidative stress induced by streptozotocin in diabetic rats. *PLoS ONE*, 14(9), 2.
- Alwan, I.A., Lim, V., Samad, N.A., Widyawati, T., Yusoff, N.A. (2020). Effect of *Annona Muricata* L. On metabolic parameters in diabetes mellitus: A systematic review. *Current Research in Nutrition and Food Science*, 8(1), 1–11.

- Atanu, F., Avwiroko, O., Ilesanmi, O., Yakube, E. (2021). Metformin potentiates the antidiabetic properties of *annona muricata* and *tapinanthus globiferus* leaf extracts in diabetic rats. *Pharmacognosy Journal*, 13(3), 614–619.
- Atanu, F., Francis, E., Avwioroko, O., Ibrahim, R., Adaji, B., Amos, F., Ikoja, F., Ibrahim, H. (2021). Chemical Profile, Antioxidant and Alpha-Amylase Inhibitory Activity of Leaves Extracts of *Annona muricata* : A Combined In vitro and In silico Study 11(2), 3470.
- Atanu, F.O., Avwioroko, O.J., Ilesanmi, O.B., Oguiche, M. (2019). Comparative study of the effects of *Annona muricata* and *Tapinanthus globiferus* extracts on biochemical indices of diabetic rats. *Pharmacognosy Journal*, 11(6), 1365.
- Cahyani, I.I., Kusumaningrum, N.S. (2017). Karakteristik Ibu Hamil Dengan Hiperglikemia. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. 1(4), 131–142.
- Calzada, F., Pascasio, J.I., Ordoñez-Razo, R.M., Velazquez, C., Barbosa, E., García-Hernández, N., Mendez-Luna, D., Correa-Basurto, J. (2017). Antihyperglycemic activity of the leaves from *Annona cherimola miller* and rutin on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Research*, 9(1), 1–6.
- Damasceno, D.C., Netto, A.O., Iessi, I.L., Gallego, F.Q., Corvino, S.B., Dallaqua, B., Sinzato, Y.K., Bueno, A., Calderon, I.M.P., Rudge, M.V.C., (2014). Streptozotocin-induced diabetes models: Pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed Research International*, 2014.
- Damayanti, D.S., Nurdiana, K.H.M.S., Soeatmadji, D. (2019). The Potency of Soursop Leaf Water Extract on Activating GLP-1R, Inhibiting DPP4 and FOXO1 Protein Based on in Silico Analysis. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(6), 72–79.
- Dewi, S.N., Handayani, S.I., Stephanie, M., Nurbaya, S., Prasasty, V.D. (2020). Assessment of the *annona muricata* leaf ethanol extract effect on the diameter of pancreatic islets in alloxan-induced mice. *OnLine Journal of Biological Sciences*, 20(1), 50–56.
- Dipiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., Ellingrod, V., (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Eleventh Edition. Mc Graw Hill, New York, p. 3570.
- Eleazu, C.O., Eleazu, K.C., Chukwuma, S., Essien, U.N. (2013). Review of The Mechanism of Cell Death Resulting From Streptozotocin Challenge in Experimental Animals, its Practical Use and Potential Risk to Humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 1–7.
- Firdaus., Marliyati, S.A., Roosita, K. (2016).. Model Tikus Diabetes Yang Dliinduksi Sterptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin, Sucrose-Induce Diabetic Male Rats Model for Research. *Jurnal MKMI*, 12(1), 29–34.
- Florence, N.T., Benoit, M.Z., Jonas, K., Alexandra, T., Desire, D.D., Pierre, K., Theophile, D. (2014). Antidiabetic and Antioxidant Effects of *Annona muricata* (Annonaceae), Aqueous Extract on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(2), 784–790.

- Furman, B.L. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols*, 1(4), 1–21.
- Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., El-Shemy, H.A. (2017). *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(9), 835–848.
- Graham, M.L., Janecek, J.L., Kittredge, J.A., Hering, B.J., Schuurman, H.J. (2011). The Streptozotocin-Induced Diabetic Nude Mouse Model: Differences Between Animals from Different Sources. *Comparative Medicine*, 61(4), 356–360.
- Gunawan, M. D., Rustandi, F., Hendra, P. (2018). Spray Dried Aqueous Extract of Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) Exhibits In Vitro and Anti Hyperglycemic Activities. *Tjyybjb.Ac.Cn*, 3(2), 58–66.
- Hasanah, R.U.R., Sundhani, E., Nurulita, N.A. (2016). Effect of ethanolic extract of *Annona muricata* L. seeds powder to decrease blood glucose level of wistar male rats with Glucose Preload. *1st International Conference on Medicine and Health Sciences*, 0(0), 112–115.
- Irdalisa., Safrida., Khairil., Abdulah., Sabri, M. (2015). Profil Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Setelah Penyuntikan Aloksan Sebagai Hewan Model Hiperglikemik. *Jurnal Edubio Tropika*, 3(1), 25–28.
- Iyos, R.N., Astuti, P.D. (2017). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Majority*, 6(2), 144–148.
- Jaiswal. N. (2013). Inhibition of Alpha-Glucosidase by *Acacia nilotica* Prevents Hyperglycemia Along With Improvement of Diabetic Complications Via Aldose Reductase Inhibition. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 1(6), 5–6.
- Justino, A., Mirandab, N., Francoa, R., Martinsc, M., Silvab, N., Espindolaa, F., 2018. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with in vitro antidiabetic and inhibitory potential against α -amylase, α -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 100(2), 83–91.
- Khalid, N.F., Kabo, P., Djide, N., 2020. Antihyperglycemic Effectiveness Test of 96% Ethanol Extract of Soursop Leaves on *Mus musculus* Induced by Streptozotocin. *Majalah Kedokteran Bandung*, 52(3), 136.
- Lathifah, N.L., 2017. Hubungan Durasi Penyakit Dab Kadar Gula Darah Dengan Keluhan Subyetik Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), 232–233.
- Makalalag, I.W., Wullur, A., 2013. Uji Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* Steen.) Terhadap Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Sukrosa. *Pharmacon*, 2(1), 34.
- Marzel, R., 2020. Terapi Pada DM Tipe 1. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(1), 51–62.

- Masdianto, A. F., Hakim, R., Damayanti, D. (2020). Studi in Silico Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Daun *Annona muricata* Linn Agen Hipoglikemia Melalui Aktivasi Peroxisome Proliferator Activator Receptor Γ (Ppar γ) Dan Glikogen Sintase 1–15.
- Matough, F. A., Budin, S. B., Hamid, Z. A., Alwahaibi, N., Mohamed, J. (2012). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *Medical Journal*, 12(1), 5–18.
- Moghadamtousi, S.Z., Fadaeinasab, M., Nikzad, S., Mohan, G., Ali, H.M., Kadir, H.A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 15625–15658.
- Moniaga, F. S., Awaloei, H., Posangi, J. Bara, R. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L .) Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Wistar (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Alloxan. *Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi*, 3(2), 5–6.
- Nayak, A., Hegde, K. (2021). Journal of Pharmaceutical Sciences. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1), 1–8.
- Oluwasegun, A., Ume, O., Nasiru, A., Globale, A., Peter, A., Benjamin, G. (2019). Evaluation of antidiabetic and anti-lipid peroxidation potentials of leaves crude and solvent fractions of *Annona muricata* Linn (Annonaceae) 8(3), 3973–3977.
- Opara, P.O., Enemor, V.H.A., Eneh, F.U., Emengaha, F.C. (2021). Blood Glucose – Lowering Potentials of *Annona muricata* Leaf Extract in Alloxan–Induced Diabetic Rats. *European Journal of Biology and Biotechnology*, 2(2), 106–113.
- Passos, T.U., Sampaio, H.A. de C., Sabry, M.O.D., de Melo, M.L.P., Coelho, M.A.M., Lima, J.W. de O. (2015). Glycemic Index and Glycemic Load of Tropical Fruits and The Potential Risk for Chronic Diseases. *Food Science and Technology*, 35(1), 66–73.
- Patil, P., Mandal, S., Tomar, S.K., Anand, S. (2015). Food Protein-Derived Bioactive Peptides in Management of Type 2 Diabetes. *European Journal of Nutrition*, 54(6), 863–880.
- Proença, C., Freitas, M., Ribeiro, D., Oliveira, E.F.T., Sousa, J.L.C., Tomé, S.M., Ramos, M.J., Silva, A.M.S., Fernandes, P.A., Fernandes, E. (2017). α -Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure–activity relationship study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 1216–1228.
- Ratya, A. (2014). Antidiabetic Potential of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata* L.) As A Treatment For Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Agromedicine*, 61–62.
- Rohilla, A., Ali, S. (2012). Alloxan Induced Diabetes : Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*, 3(2), 819–823.
- Safarini, E., Kusuma, E.W., Anggraini, D.I. (2019). Uji Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica* L.) Dan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 5(2), 79.

- Sarian, M.N., Ahmed, Q.U., Mat So'Ad, S.Z., Alhassan, A.M., Murugesu, S., Perumal, V., Mohamad, S.N., Khatib, A., Latip, J. (2017). Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *BioMed Research International*, 1(4), 8–12.
- Setiadi, R.R., Zein, A.F.M.Z., Nauphar, D. (2019). Antihyperglycemic effectiveness comparison of ethanol extract of soursop leaf (*Annona muricata* L.) against acarbose in streptozotocin-induced diabetic white rats. *Journal of Physics: Conference Series*, 1146(1).
- Suastuti, N., Dewi, K.S., Ariati, N. k. (2015). Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) Untuk Memperbaiki Kerusakan Sel Beta Pankreas Melalui Penurunan Kadar Glukosa Darah, Advanced Glycation and Product Dan 8-Hidroksi-2-Dioksiguanosin Pada Tikus Wistar Hiperglikemia. *Jurnal Kimia*, 9(2), 289–295.
- Sugiharto, M.I., Bintari, Y.R., Damayanti, D.S. (2020). Mekanisme Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn .) Sebagai Anti Diabetes : Studi In Silico. *Journal Reviuw*, (Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang), 1–13.
- Vásquez, A., Florian, J., Castillo, J. (2021). *Annona muricata* L. extract decreases intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in normal and diabetic rats. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 10(3), 359.
- Wahyuni., Kasmawati, H., Rahmayani, N. (2015). Efek Antihyperglykemik Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn .) dan Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn .) serta Kombinasinya pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Majalah farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 1(1), 16.
- WHO, 2016. Global Report on Diabetes. World Health Organization, Geneva.
- Wijaya, A., Aditiawati, A., Saleh, I. (2016). Akurasi Pemeriksaan HbA1c Dalam Mendeteksi Gangguan Toleransi Glukosa pada Anak dan Remaja Obes Dengan Riwayat Orang Tua DM Tipe 2. *Sari Pediatri*, 17(1), 17.
- Yulina, I.K. (2017). Back to Nature: Kemajuan atau Kemunduran. *Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 2(1), 20–31.