

Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi Hiperglikemia oleh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Reduction of Blood Glucose of Hyperglycemia-Induced Mice by Ethanol Extract of Soursop Leaves (Annona muricata L.)

Claudia Sindi¹⁾, Betty Fitriyasti^{2)*} Gangga Mahatma³⁾ & Salmi⁴⁾

1) Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Indonesia

2) Bagian Sains, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Indonesia

3) Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Indonesia

4) Prodi Biologi, Fakultas Pertanian Perikanan dan Biologi, Universitas Bangka Belitung, Indonesia

*Corresponding author: betifitriasti62@gmail.com

ABSTRAK

Hiperglikemia merupakan karakteristik khas yang ditemui pada diabetes melitus. Daun sirsak (*Annona muricata*, L) adalah tanaman yang telah digunakan masyarakat untuk menurunkan kadar glukosa darah secara tradisional dan perlu dibuktikan secara ilmiah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (EDS) terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi hiperglikemia. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *the pretest-post tes control group design*. Sebanyak 30 ekor digunakan sebagai hewan coba dan diinduksi hiperglikemia aloksan 150 mg/kg BB. Pemberian EDS dilakukan selama 14 hari dengan variasi dosis 200 mg/KgBB (P1), 300 mg/KgBB (P2) dan 400 mg/KgBB (P3). Glukosa darah puasa mencit diukur sebelum (Hari ke-0) dan setelah 14 hari pemberian EDS (hari ke-15) menggunakan *glucocheck*. Data dianalisis menggunakan uji Anova dan dilanjutkan dengan uji Duncan untuk menganalisis pengaruh pemberian EDS dan *paired t-test* untuk menganalisis perbedaan glukosa sebelum dan setelah pemberian EDS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga dosis EDS berpengaruh signifikan ($p < 0.05$) dalam menurunkan kadar glukosa darah. Ekstrak dengan kadar 400 mg/Kg BB memberikan hasil terbaik dalam menurunkan kadar glukosa, diikuti dosis EDS 300 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB. Hal ini menunjukkan bahwa EDS berpotensi untuk dikembangkan sebagai penurun glukosa darah pada diabetes melitus.

Kata kunci; aloksan, diabetes melitus, ekstrak daun sirsak, hiperglikemia

ABSTRACT

Hyperglycemia is one of the diabetes mellitus characteristics. Soursop leaves (Annona muricata L.) has been used traditionally to reduce blood glucose level and clinically need to be proven. The aim of this study was to observe the effect of ethanol extract of soursop leaves (EDS) on blood glucose levels of hyperglycemia mice (Mus musculus). This was an experimental study with a pre-post test control group design. Thirty mice was used as animal models and was hyperglycemia induced by alloxan 150mg/kg b.w, respectively. Treatment EDS has been given for 14 days with the variation of doses; 200 mg/Kg b.w, 300 mg/Kg b.w, and 400 mg/Kg bw. Fasting blood glucose level was measured before and after EDS treatment by glucocheck. Data were analyzed by ANOVA and Duncan for further tests to evaluate the effect of EDS while the difference in blood glucose levels in pre-post treatment was analyzed by paired t-test. The result showed that EDS significantly reduced blood glucose levels ($p < 0.05$). EDS with 400 mg/Kg bw dose showed the strongest effect in reducing glucose levels, followed by 300 mg/Kg b.w and 200 mg/Kg b.w doses. In conclusion, EDS has the potential to develop as an agent to reduce blood glucose in diabetes mellitus.

Keywords: Alloxan, diabetic mellitus, hyperglycemia, soursop leaf extract.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai penyakit kronik yang terjadi baik ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif atau kombinasi keduanya (ADA, 2018; WHO, 2022). Penyakit ini menjadi salah satu penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian. Pada tahun 2019, diabetes menjadi penyebab langsung 1.5 juta kematian di dunia dan 48% kematian akibat diabetes pada usia sebelum 70 tahun (WHO, 2022). Prevalensi penderita penyakit ini terus meningkat dari tahun ke tahun. Hasil riset kesehatan dasar tahun 2018 melaporkan bahwa 1.5% penduduk Indonesia menderita diabetes melitus dan banyak diderita oleh kelompok usia 55 tahun ke atas (Kemenkes RI, 2018).

Diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lainnya (Banday *et al.*, 2020). DM tipe 1 terjadi karena kerusakan sel β -pankreas yang menyebabkan disfungsi produksi insulin. DM tipe 2 muncul karena resistensi sel terhadap insulin maupun disfungsi sel β -pankreas. Tipe ini diderita oleh 90-95% penderita DM. DM gestasional adalah kondisi intoleran glukosa yang muncul selama masa kehamilan. Kondisi hiperglikemia adalah karakteristik khas dan dijadikan acuan dalam diagnosis kasus diabetes melitus (ADA, 2018; Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Banday *et al.*, 2020).

Hiperglikemia yaitu suatu kondisi kadar glukosa darah > 126 mg/dL saat puasa atau > 200 mg/dL dua jam setelah makan (*post prandial*) (ADA, 2018; PERKENI, 2021). Kondisi ini muncul sebagai akibat disfungsi sel β -pankreas maupun kondisi resistensi insulin. Disfungsi sel β -pankreas menyebabkan berkurangnya sekresi insulin yang membatasi tubuh untuk menjaga keseimbangan fisiologis kadar glukosa darah. Adanya resistensi insulin

berkontribusi dengan meningkatkan produksi glukosa di hepar dan menurunkan pemasukan glukosa ke jaringan otot, hepar dan adiposa. kedua mekanisme resistensi insulin ini terjadi pada tahap awal diabetes dan dapat berkembang pada disfungsi sel β -pankreas, sehingga kondisi hiperglikemia tidak dapat dihindarkan (Cerf, 2013; Zheng *et al.*, 2018; Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

Penatalaksanaan diabetes melitus dapat dilakukan dengan pendekatan non-obat maupun pendekatan dengan obat. Pendekatan non-obat dilakukan dengan mengubah gaya hidup sedangkan pendekatan dengan obat dapat dilakukan dengan pemberian obat maupun injeksi insulin (Hardianto, 2020). Injeksi insulin dilakukan pada kasus DM tipe 1 (Smith & Harris, 2018). Pada DM tipe 2, pengobatan dapat dilakukan dengan beberapa golongan obat seperti sulfonilurea, meglitinid, buguanid, tazolidinedion, inhibitor α -hidroksilase, analog peptide dan analog amylin. Obat-obat ini mengatasi kondisi hiperglikemia melalui beberapa mekanisme seperti meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi sekresi glukosa hepatik, meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer, dan memperlambat penyerapan glukosa di usus halus (Nathan, 2015; Marin-Penalver *et al.*, 2016).

Penggunaan obat herbal secara tradisional juga banyak dilakukan masyarakat untuk mengatasi kondisi hiperglikemia. Penggunaan herbal dalam pengobatan memberi keuntungan dalam beberapa hal. Obat herbal memiliki biaya yang ekonomis dibandingkan penggunaan obat-obatan sintetis dan resiko efek samping yang lebih rendah karena dinilai lebih alami (Verma *et al.*, 2018; Choudhury *et al.*, 2018). Herbal mengandung berbagai jenis senyawa aktif yang dapat mengatasi kondisi hiperglikemia dengan berbagai mekanisme seperti efek antioksidan, anti-inflamasi, regulasi metabolisme glukosa, anti-hiperglikemia dan mekanisme lain (Pang *et*

al., 2019). Hal ini berbeda dari obat sintesis yang biasanya hanya mengatasi kondisi hiperglikemia dengan satu atau dua mekanisme saja.

Salah satu tanaman yang digunakan masyarakat untuk menurunkan dalam gula darah yaitu daun sirsak (*Annona muricata*, L) (Kasim & Yusuf, 2020). Tanaman yang berasal dari Meksiko Amerika Selatan ini mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang berpotensi memiliki aktivitas biologis untuk pengobatan hiperglikemia. Hasmila *et al.*, (2019) melaporkan daun sirsak mengandung metabolit sekunder seperti flavonid, steroid, alkaloid, fenolik dan saponin. Kandungan fitokimia lain seperti tanin, triterpenoid dan glikosida juga ditemukan pada ekstrak daun sirsak (Yulianti *et al.*, 2019). Pada penelitian Setyawati *et al.* (2015), pemberian ekstrak etanol 70% pada hewan coba yang diinduksi hiperglikemia menunjukkan efek penurunan pada kadar glukosa darah setelah 5 hari pemberian.

Pembuktian secara ilmiah diperlukan untuk mengkonfirmasi manfaat tanaman obat dalam mengobati suatu penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian variasi dosis ekstrak etanol 96% daun sirsak dalam menurunkan kadar glukosa hewan coba yang diinduksi hiperglikemia menggunakan aloksan dan beban glukosa.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *pre-test/post-test* dengan kelompok kontrol. Penelitian dilakukan pada Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang. Mencit jantan (*Mus musculus*) berusia 8 minggu dengan rerata berat 30 gram digunakan sebagai

hewan coba sebanyak 30 ekor dan dibagi ke dalam 5 kelompok (n=6). Adapun kelompok hewan coba pada penelitian ini yaitu kontrol normal, kontrol positif, perlakuan 1 (200 mg/kg BB), perlakuan 2 (300 mg/kgBB) dan perlakuan 3 (400 mg/kgBB). Selama penelitian hewan coba diberi pakan (Rat Bio) dan air minum *ad libitum*.

Pembuatan Simplisia Daun Sirsak

Simplisia daun sirsak dibuat melalui tahapan pengumpulan daun, pemilahan basah, pencucian, perajangan, pengeringan, sortasi kering dan penyimpanan. Sampel berupa daun sirsak muda diperoleh dari pohon sirsak yang tumbuh di kota Padang.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (EDS)

Ekstraksi dilakukan secara maserasi. Sebanyak 100 gram serbuk daun sirsak direndam dalam 1000 mL etanol 96%, kemudian dishaker selama 24 jam. Ekstrak selanjutnya disaring menggunakan kertas saring. Ampas yang diperoleh selanjutnya ditambahi kembali dengan 1000 mL etanol 96% untuk dishaker kembali selama 24 jam, hingga 3 kali pengulangan ekstraksi. Filtrat yang diperoleh dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak dengan konsistensi pasta (Kemenkes, 2017).

Perlakuan Hewan Coba

Sebanyak 30 ekor mencit jantan diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari dengan pemberian pakan (Rat Bio) dan air *ad libitum* di laboratorium. Mencit selanjutnya dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok dan diberi perlakuan sesuai dengan Tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Pembagian kelompok perlakuan hewan coba

Kelompok	Alo	LG	EDS
K1	-	10%	-
K2	150 mg/Kg BB	10%	-
K3	150 mg/Kg BB	10%	200 mg/kg BB
K4	150 mg/Kg BB	10%	300 mg/kg BB
K5	150 mg/Kg BB	10%	400 mg/kg BB

Ket; Alo=aloksan; LG=larutan glukosa; EDS=ekstrak daun sirsak.

Peningkatan kadar glukosa mencit dilakukan dengan pemberian aloksan monohidrat 150 mg/kgBB secara intraperitoneal dan beban larutan glukosa 10%. Induksi peningkatan glukosa dilakukan selama 7 hari hingga diperoleh kadar glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dL. Pada hari ke-8 hingga hari ke-21 kelompok K3, K4 dan K5 mulai diberi ekstrak daun sirsak (EDS) per oral dengan dosis yang berbeda-beda; 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Pemberian ekstrak dilakukan selama 14 hari menggunakan sonde lambung 1 kali sehari. Hewan coba dikorbankan pada akhir penelitian dan diambil darahnya untuk diukur kadar glukosanya. Darah sebelum dan setelah pemberian EDS diambil melalui ekor dan diukur kadar glukosa menggunakan *glucocheck*.

Analisis data

Normalitas data diuji dengan uji *shapiro-wilk*. Perbedaan rerata kadar glukosa antar kelompok dianalisis menggunakan uji ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0.05$) dan dilanjutkan dengan uji lanjut *Post Hoc Duncan's multiple range test* menggunakan SPSS. Perbedaan rerata kadar glukosa sebelum dan sesudah pemberian EDS dianalisis menggunakan *paired sample t-test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hiperglikemia merupakan kondisi saat kadar glukosa darah berada di atas kadar normal. Kadar glukosa pada hiperglikemia lebih dari 125 mg/dL saat puasa atau glukosa *postprandial* (2 jam setelah makan) lebih dari 180 mg/dL (Mouri & Badireddy, 2021; Cheisson *et al.*, 2018). Kondisi kadar glukosa darah berlebih ini sangat erat kaitannya dengan salah satu penyakit degeneratif yaitu diabetes melitus. *American Diabetes Association* (ADA) menetapkan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL sebagai diabetes (ADA, 2018). Hiperglikemia pada diabetes melitus berkaitan dengan gangguan sekresi insulin dengan

berbagai tingkat resistensi insulin pada jaringan perifer (Moini, 2019).

Aloksan (5,5-dihidroksi pirimidin-2,4,6-trion) adalah senyawa organik yang dapat digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan model (Ighodaro *et al.*, 2017; Koittasamy *et al.*, 2020). Senyawa analog glukosa yang sitotoksik ini sering digunakan dalam mengevaluasi kemampuan ekstrak tanaman dalam menurunkan kadar glukosa darah (Ighodaro *et al.*, 2017). Aloksan dapat menginduksi diabetes melalui dua mekanisme yaitu menghambat sekresi insulin melalui penghambatan kerja glukokinase dan memicu peningkatan spesies oksigen reaktif/*reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan pada DNA sel β -pankreas (Koittasamy *et al.*, 2020). Akumulasi ROS ini dapat memicu sel β -pankreas mengalami nekrosis dan kehilangan fungsi sebagai penghasil insulin (Salazar-Garcia & Corona, 2021). Penggunaan dosis aloksan pada hewan model diabetes melitus bervariasi mulai dari 50 hingga 200 mg/kg BB mencit (King, 2012).

Induksi hiperglikemia pada penelitian ini dilakukan dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kg BB mencit. Induksi dilakukan selama kurang lebih 7 hari hingga diperoleh kadar glukosa darah mencit yang mengindikasikan kondisi hiperglikemia (glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL). Kadar glukosa darah mencit pasca induksi hiperglikemia dengan aloksan dapat dilihat pada Tabel 2. Rerata kadar glukosa darah mencit pada kelompok K2, K3, K4 dan K5 sebelum pemberian EDS lebih tinggi dari 125 mg/dL yang menunjukkan bahwa mencit telah mengalami hiperglikemia. Pada kondisi ini, mencit siap digunakan untuk mengevaluasi efek EDS dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Pemberian EDS dilakukan selama 14 hari per oral. Kadar glukosa darah mencit setelah pemberian EDS dapat dilihat pada Tabel 2. Kelompok K3, K4 dan K5 yang menerima EDS dengan dosis bervariasi memiliki kadar glukosa yang lebih rendah dan berbeda secara signifikan

dibandingkan kelompok yang tidak mendapat ESD ($p < 0.05$).

Selama perlakuan, kadar glukosa darah kelompok K1 dan K2 tidak mengalami perubahan yang signifikan ($p > 0.05$). Perubahan kadar glukosa darah terjadi pada semua kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak dengan dosis yang bervariasi. Ketiga kelompok yang mendapat EDS ini mengalami penurunan kadar glukosa yang signifikan dibandingkan

kadar glukosa sebelum pemberian EDS selama 14 hari ($p < 0.05$). Penurunan tertinggi terjadi pada kelompok dengan dosis EDS tertinggi (400 mg/kg BB) yaitu sebanyak 61.8 mg/dL. Namun demikian, pemberian EDS dengan dosis 400 mg/kg BB selama 14 hari ini belum mampu menurunkan kadar glukosa darah hingga kondisi normal yaitu 70-99 mg/dL (PERKENI, 2021).

Tabel 2. Perubahan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi sebelum dan setelah pemberian ekstrak daun sirsak.

Kelompok (n=5)	Kadar Glukosa darah Mencit ($\bar{X} \pm SD$)		Rerata perubahan kadar glukosa (mg/dL)	P
	Sebelum pemberian EDS (mg/dL)	Setelah pemberian EDS (mg/dL)		
K1	97.4 $\pm$ 6.19 ^a	98.8 $\pm$ 1.48 ^a	(+) 1.4	0.628
K2	234.4 $\pm$ 93.68 ^b	232.2 $\pm$ 71.08 ^c	(-) 2.2	0.684
K3	192.8 $\pm$ 10.38 ^b	151.0 $\pm$ 11.79 ^b	(-) 41.8	0.000*
K4	188.6 $\pm$ 7.36 ^b	139.0 $\pm$ 4.92 ^b	(-) 49.6	0.000*
K5	189.2 $\pm$ 15.14 ^b	127.4 $\pm$ 17.76 ^b	(-) 61.8	0.000*

Keterangan: $\bar{X} \pm SD$ = rerata $\pm$ standar deviasi. EDS = Ekstrak daun sirsak. K1 = Kelompok normal, K2 = Kontrol negatif, K3 = Perlakuan EDS 200 mg/kg BB, K4 = perlakuan 300mg/kg BB dan K5 = Perlakuan EDS 400mg/kg BB.

Daun sirsak (*Annona muricata*, L) telah digunakan masyarakat secara tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah (Kasim & Yusuf, 2020). Daun sirsak mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, steroid, alkaloid, fenolik, saponin, tanin, triterpenoid, dan glikosida (Hasmila *et al.*, 2019; Yulianti *et al.*, 2019). Kandungan fenol, alkaloid dan asetogenin menjadi komponen metabolit sekunder yang utama pada daun sirsak (Coria-Tellez *et al.*, 2018). Keberadaan metabolit sekunder ini berkaitan erat dengan aktivitas biologis yang dihasilkan oleh daun sirsak. Kandungan berbagai metabolit sekunder ini memungkinkan proses penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak daun sirsak terjadi dalam berbagai mekanisme.

Flavonoid merupakan senyawa derivat benzo- γ -piron yang termasuk dalam kelompok senyawa fenol yang terhidroksilasi. Senyawa ini disintesis oleh tanaman dalam merespon infeksi mikroba. Aktivitas biologis flavonoid pada hiperglikemia maupun diabetes melitus berkaitan dengan aktivitasnya pada α -glukosidase dan hormon dipeptidil peptidase IV (DPP-4). Flavonoid mampu menghambat α -

glukosidase yang berfungsi dalam memecah glukosa dari disakarida menjadi monosakarida. Penghambatan ini akan menunda penyerapan glukosa di usus halus sehingga menunda peningkatan glukosa darah (Yin *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2014; Sarian *et al.*, 2017;). DPP-4 bekerja dengan mendegradasi hormon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). Kedua hormon ini bekerja dengan menstimulasi pelepasan insulin. Penghambatan DPP-4 menyebabkan penundaan degradasi GLP-1 dan GIP yang memiliki masa hidup yang singkat, sehingga kadar insulin plasma yang berfungsi dalam meningkatkan pemasukan glukosa ke sel meningkat (De *et al.*, 2019). Flavonoid seperti quersetin telah dilaporkan memiliki nilai *inhibitory concentration* (IC₅₀) tertinggi dalam menghambat aktivitas DPP-4 (Sarian *et al.*, 2017).

Peran flavonoid lain dalam manajemen hiperglikemia dan diabetes melitus berkaitan dengan aktivitas antioksidannya dalam menangkalkan radikal bebas (Jujeno *et al.*, 2020; Yulianti *et al.*, 2019). Peningkatan radikal bebas seperti spesies oksigen reaktif (ROS)

yang diikuti oleh penurunan mekanisme sistem dan enzim antioksidan selular dan peroksidasi lipid dapat memicu resistensi insulin dan hiperglikemia. Kedua hal ini sangat berkaitan dengan stress oksidatif yang menyebabkan resistensi insulin pada jaringan perifer dengan mengganggu transduksi sinyal dan menyebabkan penurunan ekspresi transporter GLUT4 sebagai transporter glukosa (Hurtle & Hsu, 2017). Aktivitas antioksidan dapat melindungi efek yang muncul dari hiperglikemia dan meningkatkan metabolisme serta pemasukan glukosa ke sel. Dengan demikian, penggunaan senyawa dengan aktivitas antioksidan dapat dijadikan alternatif dalam pengobatan diabetes melitus, terutama diabetes melitus tipe 2 (Sarian *et al.*, 2017). Hasmila *et al.* (2019) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak memiliki kemampuan aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} 141.13 μ g/mL. Pada penelitian Yulianti (2019) ditemukan bahwa ekstrak daun sirsak mampu menurunkan kadar malondialdehida (MDA) sebagai biomarker stress oksidatif.

Kandungan metabolit sekunder lain seperti alkaloid yang terdapat juga berpotensi sebagai antihiperglikemia. Ada beberapa mekanisme alkaloid dalam mencegah hiperglikemia. Alkaloid memiliki efek penghambatan enzim α -glukosidase dan α -glukosidase yang menyebabkan penundaan penyerapan glukosa di usus dan mencegah peningkatan glukosa darah. Senyawa yang mengandung nitrogen ini juga dapat menghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (Shehadeh *et al.*, 2021). Tang *et al.* (2017), menyebutkan bahwa alkaloid dapat mencegah hiperglikemia dengan meningkatkan konsumsi glukosa dan sintesis glikogen melalui peningkatan aktivitas heksokinase pada sel. Alkaloid juga memiliki aktivitas antioksidan dan efek penghambatan AGE (*advance glycation end product*) dalam mengatasi diabetes (Wu *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2015; Adhikari, 2021).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol terbukti mampu menurunkan

kadar glukosa darah hewan coba yang diinduksi hiperglikemia. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat alternatif untuk hiperglikemia maupun diabetes. Kelemahan dari penelitian ini adalah tidak adanya kelompok pembanding yang diberi obat antihiperglikemia komersil, sehingga tidak dapat dilakukan pembandingan keefektifan ekstrak dengan obat komersial yang sudah terbukti memiliki aktivitas antihiperglikemia.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun sirsak selama 14 hari dengan dosis 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah mencit yang diinduksi hiperglikemia dengan alokan. Penurunan tertinggi terjadi pada kelompok dengan dosis ekstrak daun sirsak tertinggi (400 mg/kg BB) yaitu sebanyak 61.8 mg/dL.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhikari, B. (2021). Roles of alkaloid from medicinal plants in the management of diabetes mellitus. *Journal of Chemistry*, 2021, 2691525.
- American Diabetes Association (ADA). (2018). Standard of medical care in diabetes-2018. *The journal of Clinical and Applied Research and Education*, 41, S1.
- Banday, M.Z., Sameer, A.S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10, 174-188.
- Cerf, M.E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinology (Lausanne)*, 4, 37
- Cheisson, G., Jacqueminet, S., Cosson, E., Ichai, C., Laguerrier, A.M., Nicolescu-Catargi, B. et al., (2018). Prioperative management of adult diabetic patients. Review of hyperglycaemia; definitions and pathophysiology. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 37(2018), S5-S8.
- Chen, J., Manginckx, S., Adams, A., Wang, ZT., Li, WL., & De Kimpe, N. (2014).

- Natural flavonoids as potential herbal medication for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Natural Product Communications*, 10(1), 187-200.
- Choudhury, H., Pandey, M., Hua, C.K., Mun, C.S., Jing, J.K., Kong, L., et al., (2018). An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(2018), 361-376.
- Coria-Tellez, A.V., Montalvo-Gonzalez, E., Yahia, E.M., & Obledo-Vazquez, E.N. (2018). *Arabian Journal of Chemistry*, 11(2018), 662-691.
- De, S., Banerjee, S., Kumar, S.K.A., & Paira, P. (2019). Critical role of dipeptidyl peptidase IV: a therapeutic target for diabetes and cancer. *Mini-Reviews in Medical Chemistry*, 19, 88-97.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vecente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H. & Uribe, K.B. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 6275
- Hardianto, D. 2020. Telaah koprehensif diabetes melitus: klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan, dan pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 7(2), 304-317
- Hasmila, I., Natsir, H., & Soekamto, N.H. (2019). Phytochemical analysis and antioxidant activity of soursoup leaf extract (*Annona muricata* Linn). *Journal of Physisc: Conference Series*, 1341(3), 032027
- Huang, L., Yang, X., Peng A., Wang, H., Lei, X., Zhen, L., & Huang, K. (2015). Inhibitory effect of leonurine on the formation of advanced glycation end products. *Food & Function*, 6(2), 548-589
- Hurrle, S., & Hsu, W.H. (2017). The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical Journal*, 40(2017), 257-262.
- Ighodaro, O.M., Adeosun, A.M., & Akinloye, O.A. (2017). Alloxan-induces diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53 (2017), 365-374
- Jujeno, J.A., Zaman, K., Ali, M., & Rudrapal, M. (2020). New flavonoid with antidiabetic and antioxidant potential from *Tetrastigma angustifolia* (Roxb.) Deb leaves. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56, e18806.
- Kasim, V.N.A., & Yusuf, Z.K. (2020). *Tumbuhan Obat Berbasis Penyakit*. Gorontalo: CV Artha Samudra
- Kementerian Kesehatan RI. (2017). Farmakope Herbal Indonesia II. Jakarta: Kemenkes RI
- Kementerian Kesehatan RI. (2019). Laporan Nasional Risdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- King, A.J.F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166, 877-894.
- Kottaisamy, C.P.D., Raj, D.S., Kumar, V.P., & Sankaran, U. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Laboratory Animal Research*, 37, 23.
- Marine-Penalver, J.J., Martin-Timon, I., Sevillano-Collantes, C., & del Canizo-Gomez, F.J. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354-395.
- Moini, J. (2019). Pathophysiology of diabetes in *Epidemiology of Diabetes*. New York :Elsevier Inc.
- Mouri, M., Badireddy, M. (2021). Hyperglycemia. Treasure Island: StatPearls Publishing [internet]. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/?report=reader>. Diakses pada 19 April 2022.

- Muhammad, I., Rahman, N., Gul-E-Nayab, Nishan, U., & Shah, M. (2021). Antidiabetic activities of alkaloids isolated from medicinal plants. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, e19130.
- Nathan, D.M. (2015). Diabetes Advances in diagnosis and treatment. *Clinical Review & Education*, 314(10), 1052-1062.
- Pang, G.M., Li, F.X., Yan, Y., Zhang, Y., Kong, K.K., Zhu, P. et al. (2019). Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*, 132(1), 78-85.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Inonesia 2021*. Jakarta: PB PERKENI
- Salazar-Grasia, M., & Corona, J.C. (2021). The use of natural compounds as a strategy to counteract oxidative stress in animal models of diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 7009
- Sarian, M.N., Ahmed, Q.U., So'ad, S.Z.M., Alhassan, A.M., Murugesu, S., Perumal, V., Mohamad, S.N.A.S., & Khatib, A., Latip, J. (2017). Antioxidant and antidiabetic effects of flavonoids: a structure-activity relationship based study. *Biomed Research International*, 2017, 8386065
- Setyawati, T., Nurjannah, A., & Azam A. (2015). Manfaat ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai antihiperlikemia pada tikus wistar diabetik yang diinduksi aloksan. *Medika Tadulako*, 2(1), 19-30
- Shehadeh, M.B., Suaifan, G.A.R.Y., & Abu-Odeh, A.M. (2021). Plants secondary metabolites as blood glucose-lowering molecules. *Molecules*, 26, 4333.
- Smith, A. & Harris, C. (2018). Type 1 Diabetes: Management Strategies. *American Family Physician*, 98(3), 154-162.
- Tang, D., Chen, Q-B, Xin, X-L., & Aisa, H-A. (2017). Anti-diabetic effect of three new norditerpenoid alkaloids in vitro and potential mechanism via PI3K/Akt signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 87 (2017), 145-152.
- Verma, S., Gupta, M., Popli, H., & Aggarwal, G. (2018). Diabetes mellitus treatment using herbal drugs. *International Journal of Phytomedicine*, 10(1), 1-10.
- World Health Organization. (2022). Diabetes. [internet]. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=The%20number%20of%20people%20with,stroke%20and%20lower%20limb%20amputation>. Diakses pada 22 April 2022.
- Wu, D., Wen, W., Qi C-L., Zhao, R-X., Lu, J-H., Zhong, C-Y., & Chen, Y-Y. (2012). Ameliorative effect of berberine on renal damage in rats with diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Phytomedicine*, 19(8-9), 712-718.
- Yin, Z., Zhang, W., Feng, F., Zhang, Y., & Kang, W. (2014). α -Glukosidase inhibitor isolated from medicinal plants. *Food Science and Human Wellness*, 3, 136-174
- Yulianti, R., Adilla, L., & Prabowo, I. (2019). Efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap kadar malondialdehid hepar tikus diabetik setelah diinduksi aloksan. *Farmasains*, 2019.
- Zheng, Y., Ley, S.H., & Hu, F.B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complication. *Natural Review Endocrinology*, 14, 88-89.