

TINJAUAN LITERATUR: POTENSI ANTIDIABETIK EKSTRAK DAUN SIRSAK UNTUK KONTROL GLIKEMIK DIABETES MELITUS

Kadek Febi Rustiana Dewi¹, I Komang Gunawan Landra², Komang Hendra Setiawan³,
Kadek Wulan Indra Mahiswari⁴

¹²³⁴Program Studi Kedokteran Universitas Pendidikan Ganesha
febyrustiana88@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan kondisi metabolik kronis yang ditandai oleh penurunan sensitivitas reseptor insulin yang dinilai dari kadar glukosa darah puasa (≥ 126 mg/dL) atau kadar glukosa darah sewaktu (≥ 200 mg/dL) dan disertai gejala klinis khas, seperti polidipsia (rasa haus berlebihan), polifagia (rasa lapar berlebihan), dan poliuria (peningkatan frekuensi buang air kecil). Dalam konteks penemuan terapi komplementer, ekstrak daun sirsak (*Annona Muricata Folium*) telah diusulkan sebagai alternatif pengobatan herbal karena dianggap aman untuk konsumsi jangka panjang dan memiliki risiko efek samping yang minimal. Penelitian ini bertujuan untuk menyajikan informasi terkini mengenai pemanfaatan sumber daya alam ekstrak daun sirsak dalam upaya manajemen diabetes melitus. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur sistematis yang mencakup analisis terhadap 57 jurnal dan artikel penelitian yang dipublikasikan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki aktivitas antidiabetes yang dikaitkan dengan kandungan senyawa bioaktifnya, seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin, yang juga dikenal kaya antioksidan dan berperan penting dalam memodulasi metabolisme lipid, mengoptimalkan fungsi *Glucose Transporter type 4* (GLUT-4), serta meningkatkan sensitivitas insulin. Berdasarkan profil senyawa antidiabetes ini, ekstrak daun sirsak berpotensi digunakan sebagai pilihan terapi herbal tradisional untuk mencapai kontrol glikemik jangka panjang.

Kata kunci : Diabetes mellitus tipe 2, Kontrol glikemik, Ekstrak daun sirsak, Antidiabetes.

ABSTRACT

*Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic condition characterized by decreased insulin receptor sensitivity. Diagnosis relies on established criteria: fasting plasma glucose (≥ 126 mg/dL) or random plasma glucose (≥ 200 mg/dL) accompanied by classic clinical symptoms (polydipsia, polyphagia, and polyuria). In the context of discovering complementary therapies, soursop leaf extract (*Annona Muricata Folium*) has been proposed as an alternative herbal treatment due to its safety for long-term consumption and minimal risk of side effects. This study aims to present current information regarding the utilization of soursop leaf extract as a natural resource in T2DM management. The methodology involves a systematic literature review analyzing 57 journal and research articles published over the last 10 years. The analysis results indicate that the extract possesses significant antidiabetic activity attributed to its bioactive compounds, including flavonoids, alkaloids, saponins, and tannins, which are rich in antioxidants and crucial in modulating lipid metabolism, and optimizing Glucose Transporter type 4 (GLUT-4) function. Based on this beneficial antidiabetic profile, soursop leaf extract shows potential as a traditional herbal therapy option for long-term glycemic control.*

Keywords : Type 2 diabetes mellitus, Glycemic control, Soursop leaf extract, Antidiabetic.

1. PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2), yang juga dikenal sebagai diabetes mellitus non-insulin-dependent, merupakan krisis kesehatan global, dengan jumlah penderita yang terus meningkat. Pada tahun 2024, prevalensi DM di seluruh dunia diperkirakan mencapai 589 juta kasus, dengan DMT2 menyumbang lebih dari 90% dari semua diagnosis pada tahun 2021 (IDF, 2025a). Kondisi ini merupakan gangguan metabolik kronis di mana kemampuan tubuh untuk memanfaatkan glukosa sebagai energi terganggu, baik akibat produksi insulin yang tidak memadai atau sensitivitas reseptor yang berkurang, yang menyebabkan hiperglikemia sistemik (kadar glukosa darah yang tinggi) (WHO, 2024).

Gangguan regulasi insulin dihipotesiskan sebagai faktor patofisiologis utama DMT2 (Rizki et al., 2023). Akibat dari diabetes yang tidak terkontrol sangat serius, melibatkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang manifestasi sebagai patologi kardiovaskular, ginjal, saraf, dan mata, serta berkontribusi signifikan terhadap mortalitas (Caesary, 2025). Perlu dicatat, DM merupakan penyebab kematian ketiga di Indonesia (6,7% kasus), negara yang diperkirakan akan memiliki lebih dari 20 juta kasus pada 2024 dan menempati peringkat kelima secara global dalam prevalensi. Mengingat beban yang terus meningkat ini, kebutuhan akan pengobatan yang efektif dan berkelanjutan sangat kritis (Resti dan Cahyati, 2022).

Menurut proyeksi data dari International Diabetes Federation (IDF), Indonesia diperkirakan akan mencatat lebih dari 20 juta kasus diabetes melitus (DM) pada tahun 2024 (IDF, 2025b). Prevalensi yang tinggi ini menempatkan Indonesia pada peringkat kelima secara global sebagai negara dengan jumlah penderita DM tertinggi hingga tahun tersebut. (Hossain et al., 2024). Menurut Institut untuk Pengukuran dan Evaluasi Kesehatan pada tahun 2019, terdapat rata-rata 57,42 kematian akibat diabetes mellitus per 100.000 penduduk di Indonesia (Darmawan et al., 2024). Data ini menunjukkan bahwa diabetes mellitus tipe 2 adalah penyakit kronis yang harus ditangani dengan cepat, tepat, dan berkelanjutan.

Di era modern saat ini, selain mengandalkan pengobatan medis, beberapa

pasien juga mulai melengkapi pengobatan mereka dengan obat tradisional. Indonesia memiliki keanekaragaman hayati, flora, dan fauna yang sering digunakan sebagai obat tradisional. Obat tradisional biasanya terbuat dari campuran tumbuhan, mineral, dan bahkan hewan (Rahma, 2023). Sifatnya yang lebih alami dan efek samping yang minimal telah mendorong banyak orang Indonesia beralih ke obat tradisional. Pada tahun 2023, 61,3% masyarakat Indonesia secara rutin mengonsumsi obat tradisional (Asri dan Octasari, 2024). Angka ini terus meningkat sejak tahun 2010, ketika penggunaan obat tradisional mencapai 45,17%, diikuti oleh 49,53% pada tahun 2011 (Adiyasa dan Meiyanti, 2021).

Di antara agen alami ini, daun tanaman sirsak (*Annona muricata Folium*), spesies yang asli dari daerah tropis dan anggota keluarga *Annonaceae*, merupakan kandidat utama untuk mengelola T2DM, menunjukkan potensi kuat dalam menurunkan kadar gula darah. Meskipun semua bagian tanaman sirsak dimanfaatkan karena sifat antioksidannya, daunnya secara khusus digunakan untuk efek antihiperglikemik, anxiolitik, hepatoprotektif, antiinflamasi, dan antitumor (Agu et al., 2019). Aksi hipoglikemik dikaitkan dengan senyawa aktif fitokimia utama seperti flavonoid, saponin, alkaloid, dan acetogenin (Djunarko et al., 2022).

Sebuah eksperimen yang menguji aktivitas antidiabetes daun sirsak pada tahun 2021 menunjukkan hasil positif yang mengandung tanin, flavonoid, alkaloid, dan saponin, yang penting dalam mengatur kadar glukosa darah. Penelitian terdahulu mengindikasikan adanya hubungan positif antara dosis ekstrak etanol daun sirsak dan peningkatan efektivitas antidiabetes yang dihasilkan (Fadel dan Besan, 2021). Selain itu, hasil uji coba pada model tikus (tahun 2023) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata Folium*) secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah pada semua kelompok uji. Penurunan ini diatribusikan pada kehadiran senyawa bioaktif dalam ekstrak, termasuk flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin, yang berperan dalam mekanisme antihiperglikemik.

Secara komparatif, ekstrak daun sirsak menunjukkan profil keamanan yang lebih

unggul, ditandai dengan insiden efek samping yang lebih rendah, dibandingkan dengan agen antidiabetes konvensional seperti glibenklamid dalam konteks penurunan kadar glukosa darah (Andita dan Wulandari, 2023). Selain itu, studi lain menunjukkan bahwa dosis 750 mg/kgBB ekstrak daun sirsak dapat secara efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang telah diberi beban glukosa sebelumnya (Kusuma, 2021). Uji statistik paired t-test menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata Folium*) terbukti efektif dalam menurunkan kadar gula darah dengan nilai $p < 0,000$ ($< 0,005$) dan nilai $t > t\text{-table}$. Selain itu, efek antioksidan ekstrak daun sirsak juga cukup tinggi saat direndam di atas 50%, mencapai 82,90%. Hal ini membuktikan bahwa, selain bersifat antihiperglikemik, ekstrak daun sirsak juga dapat meningkatkan efek antioksidan dan mengurangi stres oksidatif (Rustanti *et al.*, 2024).

2. METODE PENELITIAN

Artikel ini menggunakan tinjauan literatur. Lima puluh tujuh artikel penelitian dalam periode 10 tahun terakhir dianalisis, mengekstrak temuan inti dari setiap studi, dan kemudian menyimpulkannya untuk membentuk dasar teoritis artikel ini. Artikel yang digunakan bersumber dari jurnal terkemuka dengan akreditasi nasional dan internasional.

3. DIAGNOSIS DIABETES MELITUS TIPE 2

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) didefinisikan sebagai sindrom metabolik kronis yang memerlukan pengelolaan terapeutik komprehensif dan jangka panjang. Patogenesis utamanya melibatkan resistensi insulin sistemik, di mana sel target menunjukkan respons yang berkurang terhadap hormon tersebut. Gangguan ini secara fundamental mengganggu kemampuan tubuh untuk memfasilitasi penyerapan glukosa ke dalam sel sebagai substrat energi (WHO, 2024). Secara klinis, T2DM terutama ditandai oleh hiperglikemia (kadar glukosa darah tinggi), sering disertai dengan hiperlipidemia dan hipoinsulinemia relatif (An *et al.*, 2023). Mengingat kebutuhan akan regimen pengobatan seumur hidup, proses diagnosis

yang definitif dan teliti sangat penting.

Diagnosis *Diabetes Mellitus* (DM) dikonfirmasi melalui pemenuhan salah satu dari kriteria ketat berikut, sesuai dengan pedoman klinis yang ditetapkan oleh Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2021 ; Soelistijo, 2021), dimana Glukosa Plasma Puasa (FPG) mencapai konsentrasi ≥ 126 mg/dL setelah subjek berpuasa minimal 8 jam. Atau; Uji Toleransi Glukosa Oral (OGTT) saat kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL yang diukur dua jam setelah mengonsumsi beban glukosa anhidrat 75 gram. Atau; Glukosa Plasma Acak (RPG): Kadar glukosa plasma non-puasa ≥ 200 mg/dL yang disertai dengan gejala klinis klasik hiperglikemia. Atau; Hemoglobin Terглиkosisasi (HbA1c): Pengukuran glikemia kronis dengan konsentrasi $\geq 6,5\%$. Pada kasus yang berkembang berat, elevasi kadar glukosa umumnya bermanifestasi dalam triad gejala klasik DM, yaitu poliuria, polidipsia, dan polifagia. Polidipsia merujuk pada perasaan haus yang konstan, polifagia di mana pasien merasa lapar terus-menerus, dan poliuria di mana pasien merasa perlu buang air kecil secara konstan. Selain itu, terdapat rasa lelah, kelelahan, dan lesu akibat kekurangan cadangan energi yang diproduksi (Soelistijo, 2021).

Kadar glukosa darah puasa (FPG) dianggap normal apabila berada dalam rentang 70 hingga 99 mg/dL (WHO, 2025). Selain pengukuran FPG, Uji Toleransi Glukosa Oral (*Oral Glucose Tolerance Test* - OGTT) merupakan pemeriksaan tambahan yang esensial untuk diagnosis. OGTT, khususnya, diakui sebagai standar diagnostik utama untuk mendeteksi kondisi pra-diabetes. (Lifestyle *et al.*, 2024). Prosedur pelaksanaan *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) harus mengikuti protokol yang ditetapkan untuk memastikan validitas diagnostik (Soelistijo, 2021); pasien melakukan aktivitas normal selama 3 hari sebelum tes; kemudian pasien berpuasa setidaknya 8 jam atau dapat mulai berpuasa pada malam sebelumnya mereka hanya diperbolehkan minum air; pada pagi hari, kadar gula darah puasa diperiksa; setelah itu, pasien mengonsumsi larutan glukosa standar (75 gram glukosa untuk dewasa atau 1,75 g/kg berat badan untuk anak-anak) yang dilarutkan dalam 250 mL air, dikonsumsi dalam lima menit; Pasien tetap berpuasa dan dianjurkan untuk beristirahat selama dua jam berikutnya; sampel darah akhir diambil tepat dua jam setelah pemberian glukosa untuk pengukuran glukosa plasma dua jam.

Hasil yang berada di luar rentang glikemik normal dikategorikan sebagai diabetes atau keadaan pra-diabetes. Pra-diabetes mencakup dua kondisi yang berbeda. Jika hasil tes glukosa plasma puasa berada dalam rentang 100-125 mg/dL tetapi hasil OGTT 2 jam normal (<140 mg/dL), hal ini disebut gangguan glukosa puasa (IFG). Sementara itu, jika hasil OGTT 2 jam berada dalam rentang 140-199 mg/dL sementara FPG tetap normal (<100 mg/dL), kondisi ini disebut toleransi glukosa terganggu (IGT). Berdasarkan HbA1C, prediabetes didiagnosis jika hasilnya berada dalam rentang 5,7%–6,4% (Soelistijo, 2021).

Tabel 1. Hasil Uji Glukosa Darah (Soelistijo, 2021)

	HbA1c (%)	Gula darah puasa (mg/dL)	Gula plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7 – 6,4	100 - 125	140–199
Normal	<5,7	70 - 99	70–139

4. EPIDEMIOLOGI DIABETES MELITUS TIPE 2

Pada tahun 2024, prevalensi diabetes mellitus terus meningkat, mencapai 589 juta orang di seluruh dunia (IDF, 2025a). Lebih dari 90% orang dengan diabetes menderita diabetes mellitus tipe 2 (IDF Diabetes Atlas, 2021). Di beberapa negara, 5%-20% dana kesehatan dialokasikan secara khusus untuk mengobati diabetes mellitus dan komplikasinya (Cuadros et al., 2021). Di Eropa, Belanda, Swiss, dan Swedia memiliki prevalensi diabetes mellitus tipe 2 tertinggi pada tahun 2017, dengan 11.334 kasus, 10.040 kasus, dan 10.448 kasus per 100.000 penduduk, masing-masing. Di Asia, Taiwan dan Korea Selatan memiliki tingkat prevalensi tertinggi, masing-masing 10.012 kasus dan 8.835 kasus per 100.000 penduduk. Di Amerika, Amerika Serikat dan Kanada menempati peringkat tertinggi dengan 8.911 kasus dan 7.095 kasus, masing-masing. Di Afrika Selatan, terdapat sekitar 7.360 kasus per 100.000 penduduk. Akibatnya, beban penderitaan di komunitas di setiap negara meningkat, dengan negara-negara maju seperti Amerika Serikat dan Italia mengalami beban

penderitaan tertinggi akibat diabetes (Khan et al., 2020).

Di Indonesia saja, menurut data dari *International Diabetes Federation (IDF)*, akan ada 20 juta kasus diabetes mellitus pada tahun 2024 (IDF, 2025b). Dengan demikian, sejalan dengan perkembangan global, Indonesia kini menempati peringkat kelima sebagai negara dengan prevalensi diabetes mellitus tertinggi di dunia (Hossain et al., 2024). Badan Pusat Statistik (BPS) mencatat bahwa diabetes mellitus masih menempati peringkat kedua dalam hal jumlah kasus tertinggi dari tahun 2021 hingga 2023 (BPS, 2024). Prevalensi diabetes di Indonesia diprediksi akan melonjak menjadi sekitar 28,5 juta kasus pada tahun 2045 (Muna dan Rukminiati, 2023).

Di Provinsi Bali, 34.226 orang dengan diabetes mellitus telah menerima layanan kesehatan. Dinas Kesehatan Provinsi Bali melaporkan peningkatan 52.251 kasus diabetes mellitus pada tahun 2021 (Merangin, 2022). Menurut Institut untuk Pengukuran dan Evaluasi Kesehatan pada tahun 2019, dari setiap 100.000 penduduk di Indonesia, rata-rata terdapat 57,42 kematian akibat diabetes mellitus (Darmawan dkk., 2024). Hal ini menjadikan diabetes mellitus sebagai penyebab kematian ketiga di Indonesia, yang menyumbang 6,7% dari total kematian (Resti dan Cahyati, 2022).

Tabel 2. Prevalensi Kasus Diabetes Mellitus Tipe 2, 2017 (Khan et al., 2020)

Wilayah	Prevalensi (kasus per 100.000)	Beban Penyakit (per 100.000)
Global	6.059	751
Eropa	8.529	842
Jerman	9.091	820
Italia	9.938	1.083
Spanyol	8.796	773
Belanda	11.344	924
Swiss	10.040	815
Swedia	10.448	877
Turki	6.483	889
Inggris	8.663	644
Rusia	6.865	740
Prancis	6.843	564
Asia	5.961	729
India	4.770	663
Jepang	6.737	553
Korea	8.835	1.044
Selatan		
Taiwan	10.012	1.294
Arab Saudi	7.661	623

Iran	7.000	851
Australia	5.235	593
China	6.262	635
Amerika Serikat	7.060	1.036
Amerika Serikat	8.911	1.046
Kanada	7.095	829
Brasil	4.240	780
Afrika	3.916	537
Afrika Selatan	7.360	1.374

5. FAKTOR RISIKO DIABETES MELITUS TIPE 2

Variasi kadar glukosa darah dipengaruhi oleh sejumlah faktor risiko, termasuk jenis kelamin, usia, predisposisi genetik (keturunan), status psikologis (stres/depresi), pola nutrisi, dan tingkat aktivitas fisik (Fitri *et al.*, 2021). Secara spesifik, keberadaan depresi pada pasien diabetes melitus (DM) secara signifikan dapat mengganggu kualitas hidup dan memperburuk kondisi metabolik. Dampak negatif depresi ini diakibatkan oleh beberapa mekanisme, yaitu: ketidakpatuhan dalam pengaturan diet dan jenis makanan, berkurangnya aktivitas fisik, serta perubahan pada faktor imunologis (Tania, 2024). Depresi kronis diketahui memicu peningkatan aktivitas pada sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA), sistem saraf simpatik, dan respons imun. Aktivasi ini berujung pada kondisi hiperkortisolemia, peningkatan glukoneogenesis, dan penurunan sekresi insulin (Fung dkk., 2018). Oleh karena itu, depresi dapat mengganggu sistem hormonal, neuronal, atau imun, yang pada akhirnya merusak kemampuan tubuh untuk memproduksi dan memanfaatkan insulin secara efektif (Vina *et al.*, 2021).

Di samping depresi, faktor demografis seperti usia dan jenis kelamin juga teridentifikasi sebagai variabel yang signifikan dalam mempengaruhi kadar glukosa darah (Rudi dan Kruweh, 2019). Analisis statistik yang dilakukan menunjukkan bahwa hubungan antara jenis kelamin dan kadar glukosa darah memiliki nilai $p=0,043$, yang secara statistik dianggap signifikan. Prevalensi diabetes mellitus pada wanita adalah 5,8%, sedangkan pada pria 5,1%. Wanita cenderung lebih sering mengalami diabetes mellitus karena terkait dengan kurangnya aktivitas fisik harian. Hal ini menyebabkan distribusi lemak tubuh juga

berbeda. Selain itu, hasil uji statistik untuk hubungan antara kadar gula darah dan usia adalah 0,013, yang berarti ada hubungan yang signifikan. Orang di bawah usia 45 tahun berisiko lebih tinggi mengalami hiperglikemia. Hal ini diduga disebabkan oleh kebiasaan makan yang tidak sehat, diet tinggi kalori, jadwal makan yang tidak teratur, jadwal kerja yang sibuk, kurang olahraga, dan istirahat yang tidak cukup.

Beberapa studi literatur menguatkan peran penting faktor genetik dalam patogenesis diabetes melitus (DM). Analisis statistik mengonfirmasi signifikansi hubungan genetik ini, ditunjukkan dengan nilai $p=0,025$ (Rudi dan Kruweh, 2019). Secara epidemiologis, individu generasi pertama memiliki risiko tiga kali lipat lebih tinggi untuk mengembangkan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Secara molekuler, gen *Calpain-10* (*CAPN10*) yang berlokasi pada kromosom 2 dianggap sebagai salah satu gen kunci yang berkontribusi terhadap DMT2. Selain *CAPN10*, terdapat beberapa gen lain yang juga memiliki korelasi kuat dengan DMT2, termasuk *HNF1 homeobox B* (*HNF1B*), *insulin receptor substrate 2* (*IRS2*), *insulin receptor substrate 1* (*IRS1*), dan *HNF1 homeobox A* (*HNF1A*). (Horenstein dan Shuldiner, 2023).

Kelebihan berat badan merupakan faktor penting yang dapat memicu gangguan metabolik, yang pada akhirnya berimplikasi pada penurunan sensitivitas insulin dan perkembangan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) (Ruze *et al.*, 2023). Untuk mitigasi kondisi ini, *American Diabetes Association* merekomendasikan intervensi aktivitas fisik sebagai langkah preventif terhadap gangguan metabolik. Frekuensi yang disarankan mencakup minimal 150 menit per minggu, yang harus dikombinasikan dengan strategi diet untuk mencapai target penurunan berat badan sebesar 5-7% dalam kurun waktu 3 hingga 6 bulan. Penelitian menunjukkan bahwa aktivitas fisik jangka panjang dapat meningkatkan GLUT4 pada otot rangka. Selain itu, intervensi ini berkontribusi pada perbaikan fungsi sel beta, mengurangi akumulasi lipid, mengoptimalkan metabolisme lemak, dan secara keseluruhan meningkatkan sensitivitas insulin. (Amanat *et al.*, 2020).

Rokok juga dikatakan berpengaruh karena mengandung nikotin, yang dapat meningkatkan resistensi insulin dan mengurangi sekresi insulin dalam tubuh.

Penelitian oleh *Dr. Carole Willi* menyatakan bahwa merokok 20 batang sehari dapat meningkatkan risiko diabetes mellitus sebesar 62% (Suryanti, 2021). Sementara itu, konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko obesitas sentral, yang secara tidak langsung menjadi faktor risiko diabetes mellitus (Francelina *et al.*, 2023).

6. PATOFISIOLOGI DIABETES MELITUS TIPE 2

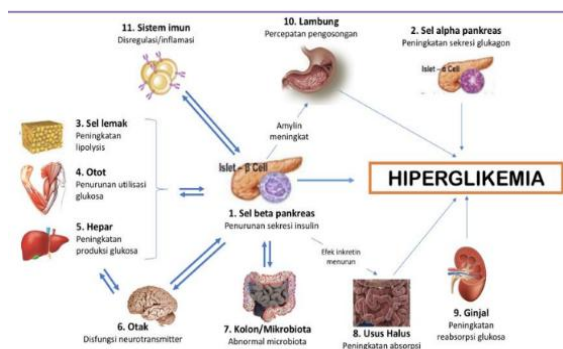
Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) didasarkan pada dua defek utama: resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin berkembang akibat terganggunya komunikasi seluler, yang menghasilkan penurunan signifikan dalam sensitivitas reseptor insulin pada jaringan target. Sebagai mekanisme kompensasi awal terhadap kegagalan ini, tubuh merangsang sel beta pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin secara berlebihan guna mempertahankan normoglikemia—suatu kondisi yang dikenal sebagai hiperinsulinemia. Namun, seiring waktu, meskipun terjadi peningkatan produksi insulin, kapasitas ini menjadi tidak memadai untuk mengatasi tingkat resistensi insulin yang persisten dan progresif. (Banday *et al.*, 2020).

Menurut konsensus *Perhimpunan Endokrinologi Indonesia* (PERKENI) tahun 2021, terdapat sebelas organ utama yang berperan krusial dalam patofisiologi disfungsi insulin, yang dikenal sebagai konsep Egregious Eleven (Soelistijo, 2021). Dua organ sentral dalam mekanisme ini adalah sel beta pankreas dan sel alfa pankreas. Disfungsi dan kegagalan sel beta pankreas dianggap sebagai patogenesis utama Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Pada saat diagnosis DMT2 ditegakkan, fungsi sel beta umumnya telah mengalami penurunan yang substansial. Organ ini memproduksi glukagon, hormon yang memiliki aksi antagonis terhadap insulin dalam regulasi glukosa darah. Peningkatan sekresi glukagon yang tidak terkontrol mengakibatkan stimulasi berlebihan terhadap produksi glukosa hepatis. Lebih lanjut, sel adiposa (lemak) juga terpengaruh. Adanya resistensi terhadap efek antilipolitik insulin pada sel lemak menyebabkan peningkatan laju lipolisis dan pelepasan asam lemak bebas. Fenomena ini memicu jalur glukoneogenesis dan menginduksi resistensi insulin pada jaringan

otot dan hati, yang secara kumulatif memperburuk kondisi hiperglikemia.

Pada penderita Diabetes Melitus (DM), disfungsi insulin juga meluas ke jaringan perifer. Di otot, gangguan ini memicu disfungsi fosforilasi tirosin, yang secara kolektif menghambat proses glikogenesis dan mengganggu transportasi glukosa ke dalam sel otot. Sementara itu, di hati, resistensi insulin yang progresif dan parah merangsang laju glukoneogenesis basal secara berlebihan. Kondisi hiperinsulinemia sering diamati pada individu dengan obesitas. Namun, resistensi insulin juga terjadi di otak, yang berkontribusi pada peningkatan nafsu makan. Selain itu, mikrobiota di usus besar diketahui turut berperan dalam memperburuk kondisi hiperglikemia. Organ usus kecil memainkan peran penting melalui efek inkretin yang diperantarai oleh hormon GLP-1 dan GIP. Pada DM, patofisiologi ini diperburuk oleh defisiensi GLP-1, adanya resistensi terhadap GIP, dan peningkatan degradasi hormon inkretin oleh enzim DPP-4. Kombinasi disfungsi ini secara kolektif berkontribusi pada elevasi kadar glukosa darah.

Ginjal memiliki peran krusial dalam homeostasis glukosa karena mengekspresikan enzim SGLT-2 (*Sodium-Glucose Cotransporter 2*) pada tubulus proksimal, yang bertanggung jawab mereabsorpsi glukosa dari filtrat, mencegah ekskresi glukosa berlebihan dalam urine. Pada Diabetes Melitus (DM), terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, yang menghasilkan reabsorpsi glukosa yang berlebihan di tubulus ginjal, berkontribusi pada hiperglikemia. Selain itu, lambung mengalami penurunan produksi hormon amilin akibat disfungsi sel beta pankreas. Defisiensi amilin ini mempercepat laju pengosongan lambung, yang selanjutnya meningkatkan absorpsi glukosa di usus halus setelah makan. Terakhir, sistem kekebalan tubuh memicu respons inflamasi fase akut (peradangan tingkat rendah) yang memiliki korelasi kuat dengan patofisiologi DMT2. Inflamasi ini menimbulkan stres pada retikulum endoplasma (ER) sebagai respons terhadap peningkatan permintaan metabolik yang terkait dengan produksi insulin.



Gambar 1. The Egregious Eleven (Soelistijo, 2021)

7. MANAJEMEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Pengelolaan pasien diabetes mellitus harus komprehensif, holistik, dan berkelanjutan. Hal ini penting untuk diperhatikan mengingat komplikasi dapat menyebabkan kematian Sesuai dengan panduan yang diterbitkan oleh PERKENI pada tahun 2021, pengelolaan DM diklasifikasikan menjadi dua kategori utama yaitu manajemen umum dan manajemen spesifik (Soelistijo, 2021). Manajemen pasien Diabetes Melitus (DM) harus dilaksanakan secara komprehensif, holistik, dan berkelanjutan (kontinu). Manajemen umum Fokus pada skrining komplikasi dan evaluasi kondisi fisik, idealnya dilakukan di fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer. Komponen evaluasi ini mencakup riwayat medis pasien dan keluarga, analisis faktor gaya hidup, riwayat pengobatan, kondisi psikososial, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratorium dan penunjang lainnya. Sedangkan manajemen spesifik Dimulai dengan implementasi perubahan gaya hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik), yang kemudian dilanjutkan dan diintegrasikan dengan intervensi farmakologis yang relevan.

Dalam manajemen Diabetes Melitus (DM), perhatian khusus perlu diberikan pada Terapi Nutrisi Medis (TNM) (Ardiansyah *et al.*, 2024). Pedoman diet yang direkomendasikan adalah sebagai berikut (Soelistijo, 2021): Asupan karbohidrat yang disarankan berkisar antara 45% hingga 65% dari total energi harian, dengan penekanan pada sumber karbohidrat tinggi serat. Asupan lemak total harus dipertahankan antara 20% hingga 25% dari kebutuhan kalori, dan tidak boleh melebihi 30%

dari total asupan energi. Kebutuhan protein disesuaikan dengan kondisi komplikasi. Pasien dengan komplikasi nefropati diabetik dianjurkan membatasi asupan protein hingga 0,8 g/kgBB per hari atau 10% dari total kebutuhan energi, di mana 65% di antaranya harus merupakan protein bernilai biologis tinggi. Pasien yang menjalani hemodialisis direkomendasikan untuk mengonsumsi protein lebih tinggi, yaitu 1-1,2 g/kgBB per hari. Asupan natrium sebaiknya dibatasi hingga kurang dari 1500 mg per hari. Asupan serat makanan yang dianjurkan adalah 20-35 gram per hari. Kebutuhan kalori harian pasien umumnya berada dalam kisaran 25-30 kkal/kgBB ideal, meskipun dapat disesuaikan menggunakan berbagai rumus perhitungan.

Aktivitas fisik merupakan pilar esensial dalam tata laksana Diabetes Melitus (DM). Program latihan yang direkomendasikan adalah 3 hingga 5 hari per minggu dengan durasi setiap sesi 30 hingga 45 menit, sehingga mencapai total kumulatif 150 menit per minggu. Penting untuk diperhatikan bahwa interval istirahat antara sesi latihan fisik tidak boleh melebihi dua hari berturut-turut (Ardiansyah *et al.*, 2024).

Intervensi farmakologis untuk Diabetes Melitus (DM) diklasifikasikan menjadi dua modalitas utama: agen antidiabetes oral dan terapi insulin (suntikan). Obat antidiabetes oral (OAD) mencakup beberapa golongan, seperti sulfonilurea, glinida, metformin, thiazolidinediones (TZDs), inhibitor alfa-glukosidase, Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4), dan SGLT-2 inhibitor. Sementara itu, terapi insulin tersedia dalam berbagai profil aksi, yaitu insulin beraksi cepat (*rapid-acting*), pendek (*short-acting*), sedang (*intermediate-acting*), lama (*long-acting*), ultra-lama (*ultra-long-acting*), serta formulasi campuran tetap (*premixed*). Meskipun efektif, penggunaan insulin memerlukan pertimbangan risiko efek samping, yang paling utama adalah hipoglikemia dan potensi terjadinya reaksi alergi terhadap sediaan insulin (Soelistijo, 2021).

8. EKSTRAK DAUN SIRSAK (*ANNONA MURICATA FOLIUM*)

Daun sirsak (*Annona muricata Folium*) termasuk dalam famili Annonaceae, yang merupakan taksonomi besar dengan estimasi 130 genus dan 2.300 spesies. Pohon sirsak

dikarakterisasi oleh tinggi 5-8 meter, memiliki tajuk yang terbuka dan bulat, serta daun yang lebar, besar, dan berkilauan. Buah sirsak yang matang berbentuk oval, menyerupai hati, berwarna hijau, dan mencapai diameter 15-20 cm (Purnamasari, 2021). Secara tradisional, daun sirsak banyak dimanfaatkan sebagai agen herbal untuk menangani berbagai kondisi, termasuk diabetes, kanker, infeksi bakteri, wasir, dan disentri. Pemanfaatan terapeutik ini didukung oleh kandungan fitokimia esensialnya, meliputi flavonoid, kalsium oksalat, minyak esensial, dan fitosterol (Amin *et al.*, 2024). Selain itu, daun sirsak juga mengandung *acetogenin*, senyawa dengan struktur rantai karbon tak bercabang 30-32 yang terikat pada kelompok 5-metil-2-furanon. Senyawa ini berperan penting dalam melawan sel kanker dengan menghambat produksi ATP dari kompleks I mitokondria (Sumantri *et al.*, 2014).

Guna mengisolasi berbagai senyawa bioaktif dan memperoleh manfaat dari daun sirsak, ekstraksi merupakan tahapan esensial. Secara definisi, ekstraksi adalah suatu teknik pemisahan komponen target dari matriksnya dengan memanfaatkan pelarut yang sesuai (solven). Setelah proses ekstraksi selesai, tahapan selanjutnya adalah memisahkan residu padat dari filtrat menggunakan filtrasi untuk mendapatkan ekstrak murni. Efisiensi pemurnian ekstrak dapat ditingkatkan melalui fraksinasi, di mana ekstrak dipisahkan lebih lanjut menjadi beberapa fraksi berdasarkan kesamaan polaritas dan ukuran molekul komponennya (Purnamasari, 2021).

Berdasarkan hasil uji toksisitas akut pada ekstrak daun sirsak, tidak ditemukan gejala toksik yang jelas melalui pemberian oral ekstrak daun sirsak pada dosis batas 2000 dan 5000 mg/kgBB. Nilai *Lethal Dose 50%* ($LC_{(50)}$) ekstrak etanol daun sirsak ditemukan lebih dari 5000 mg/kgBB, yang berarti praktis tidak beracun (Katrin *et al.*, 2021). Studi lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak yang diuji pada tikus jantan dan betina menghasilkan nilai $LD_{(50)}$ sebesar 1819 mg/kgBB, menunjukkan toksisitas ringan (Hairunnisah, 2019). Nilai *konsentrasi letal 50%* ($LC_{(50)}$) ekstrak daun sirsak adalah 366,24 ppm, yang masih diklasifikasikan sebagai efek sitotoksik sedang (Foudubun Olivia Aprilia, 2019). Penelitian yang dilakukan di Bukit Tinggi menemukan nilai ($LC_{(50)}$) sebesar 29,51 ppm, yang dapat dikategorikan sebagai

memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat (Mega Yulia dan Dona, 2024). Hal ini menunjukkan bahwa sifat sitotoksik yang kuat dapat dimanfaatkan untuk pengobatan kanker, yang dapat menyebabkan kematian sel yang tumbuh terlalu cepat.

Selain memiliki sifat sitotoksik yang kuat, ekstrak daun sirsak juga memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi (Hartati dkk., 2024). Uji antioksidan ekstrak daun sirsak menunjukkan *Konsentrasi Inhibitori 50%* ($IC_{(50)}$) sebesar 79.320 ppm, yang berarti memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (Sitompul dan Sutriningsih, 2017). Namun, dalam studi lain, nilai $IC_{(50)}$ yang diperoleh adalah 360,49 ppm, yang berarti memiliki kekuatan antioksidan yang lemah (Yulia dan Halimah, 2024). Selain itu, penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa dari hasil uji antioksidan ekstrak daun sirsak, diperoleh nilai ($IC_{(50)}$) sebesar 51 ppm, yang diklasifikasikan sebagai antioksidan kuat (Hasanah dan Inayah, 2023). Studi lain pada tahun 2022 juga menyebutkan ($IC_{(50)}$) ekstrak daun sirsak tunggal sebesar 11,484 ppm, yang berarti memiliki antioksidan yang sangat kuat (Rikantara *et al.*, 2022).

Dalam beberapa literatur, ekstrak daun sirsak dikatakan mengandung alkaloid, steroid, flavonoid, dan tanin baik pada sampel daun kering maupun segar. Kehadiran alkaloid ditandai dengan pembentukan endapan di dasar ekstrak daun sirsak. Alkaloid ini berfungsi sebagai antioksidan karena mampu melawan radikal bebas dengan mengurangi hidrogen peroksida, yang dapat menyebabkan stres. Sementara itu, steroid ditandai dengan perubahan warna hijau dan dapat berfungsi sebagai prekursor obat steroid. Flavonoid adalah senyawa polar yang termasuk dalam kelompok senyawa fenolik dan berfungsi sebagai antioksidan (Amin *et al.*, 2024). Tanin adalah senyawa fenolik yang larut dalam air dan mengandung kelompok karboksil dan hidroksil yang berfungsi sebagai agen antibakteri. Selain itu, tanin, flavonoid, dan alkaloid memiliki efek hipoglikemik yang sangat bermanfaat bagi penderita diabetes mellitus (Djunarko *et al.*, 2022).

9. POTENSI ANTIDIABETIK EKSTRAK DAUN SIRSAK (*ANNONA MURICATA FOLIUM*)

Saat ini, pengobatan tradisional kembali diminati oleh pasien dengan penyakit kronis yang harus mengonsumsi obat seumur hidup. Hal ini didasarkan pada keyakinan bahwa obat herbal tradisional tidak membebani ginjal, yang harus mengekskresikan obat yang dikonsumsi oleh tubuh. Bagi pasien diabetes mellitus tipe 2, suntikan insulin harian kadang-kadang dapat menyebabkan stres atau bahkan menjadi beban. Sebuah penelitian mengidentifikasi bahwa ekstrak daun sirsak mengandung tanin, khususnya dalam kelompok katekin, yang berpotensi meregenerasi sel beta pankreas dan dengan demikian merangsang sekresi insulin (Fadel dan Besan, 2021). Selain itu, tanin berperan menurunkan glukosa darah melalui peningkatan penyerapan glukosa yang dimediasi oleh aktivasi jalur pensinyalan MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) dan PI3K (*Phosphoinositide 3-Kinase*). Tanin terhidrolisis diklasifikasikan menjadi elagitanin dan galotanin. Secara spesifik, galotanin memiliki kemampuan menghambat absorpsi glukosa dan adipogenesis. Sementara itu, elagitanin dilaporkan meningkatkan transportasi glukosa ke dalam sel adiposa dalam studi *in vitro* (Iyos dan Astuti, 2017).

Kandungan alkaloid dalam ekstrak daun sirsak juga membantu mengatur metabolisme lipid, meningkatkan resistensi insulin perifer, meningkatkan aktivitas glukokinase atau enzim hati dalam mengatur kadar glukosa, dan meningkatkan PPAR γ (*Peroxisome Proliferator Activator Receptor*). Alkaloid menempel pada membran nukleus, yang memiliki efek antiinflamasi yang kuat, mengurangi aktivitas glukosa-6-fosfatase, dan meningkatkan glikogen di hati (Khalid *et al.*, 2020). Selain itu, alkaloid dapat meningkatkan fungsi GLUT-4 dalam mengatur produksi insulin dan meningkatkan aktivitas enzim glukokinase untuk mengatur kadar gula darah. Senyawa flavonoid juga memiliki efek hipoglikemik karena mekanisme penghambatan penyerapan glukosa, pemulihan sensitivitas insulin perifer, dan peningkatan toleransi glukosa (Rustanti *et al.*, 2024). Studi *in vitro* menunjukkan bahwa *quercetin*, flavonoid dari subkelas flavonol, berpotensi menghambat transportasi glukosa di usus melalui GLUT-2 dan GLUT-5 (Iyos dan Astuti, 2017). Ekstrak daun sirsak juga mengandung senyawa **saponin**, yang memiliki peran signifikan dalam menghambat aktivitas enzim **alfa-glukosidase**. Enzim ini bertanggung jawab atas konversi

karbohidrat menjadi glukosa, sehingga penghambatan oleh saponin berkontribusi pada efek antidiabetes (Djunarko *et al.*, 2022). Selain itu, sebuah studi *in vivo* melaporkan bahwa pemberian fraksi etanol daun sirsak efektif dalam mengurangi kadar glukosa darah pada model tikus. Hasil ini terkonfirmasi secara statistik dengan nilai $p=0,004$, menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara intervensi ekstrak daun sirsak dan penurunan kadar glukosa darah pada subjek uji. (Razoki *et al.*, 2024).

Sebuah studi pada tahun 2019 menguji efektivitas antihiperglisemik ekstrak etanol daun sirsak menggunakan tikus putih dengan dosis 10 mg/200 g BB, 20 mg/200 g BB, dan 30 mg/200 g BB. Selain itu, terdapat kelompok kontrol positif yang menggunakan Acarbose. Berdasarkan hasil penelitian, kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 30 mg/200 g BB menunjukkan efek antihiperglisemik terbaik, hampir setara dengan kelompok kontrol positif yang diberikan acarbose. Hal ini dijelaskan lebih lanjut karena daun sirsak mengandung tanin yang dapat dihidrolisis menjadi ellagitannin dan gallatannin, yang memiliki sifat mirip insulin. (Setiadi *et al.*, 2019) Sementara itu, flavonoid utama, *quercetin*, dapat merangsang sekresi insulin dan memperbaiki kerusakan pada sel beta pankreas.

Sebuah investigasi oleh Fadel (2020) mengenai aktivitas antidiabetes ekstrak daun sirsak mengonfirmasi keberadaan senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin. Studi pada jaringan hewan ini juga melaporkan tidak adanya toksisitas signifikan pada ekstrak daun sirsak, baik pada pemberian dosis rendah maupun sedang. Penelitian *in vivo* tersebut dilakukan menggunakan subjek tikus jantan dengan bobot 20 g. Ekstrak etanol daun sirsak diberikan pada tiga kelompok dengan dosis yang berbeda, yaitu 2,8 mg/20 g BB, 4,8 mg/20 g BB, dan 5,6 mg/20 g BB. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan dosis-respons yang positif: semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan, semakin besar pula efek antidiabetes yang dihasilkan pada tikus jantan yang diinduksi aloksan. Meskipun demikian, dosis 4,2 mg/20 g BB teridentifikasi sebagai dosis yang paling efektif, karena kemampuan penurun glukosanya setara dengan efikasi obat standar glibenklamid (Fadel dan Besan, 2021).

Sebuah penelitian menginvestigasi efektivitas antihiperglisemik ekstrak daun

sirsak menggunakan etanol 96% di tahun 2020. Studi *in vivo* ini melibatkan tikus jantan berusia 2-3 bulan dengan bobot 20-30 gram sebagai subjek uji. Rancangan studi membagi subjek menjadi kelompok intervensi yang menerima ekstrak daun sirsak dengan dosis 5 g/kgBB, 10 g/kgBB, dan 15 g/kgBB. Kelompok kontrol positif (K+) menerima obat standar (metformin atau insulin aspart), sedangkan kelompok kontrol negatif (K-) hanya menerima pakan reguler tanpa intervensi aktif. Hasil menunjukkan bahwa semua dosis ekstrak secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan rata-rata terbesar dicatat pada dosis 15 g/kgBB (penurunan 97,75 mg/dL), diikuti oleh dosis 10 g/kgBB (114 mg/dL), dan dosis 5 g/kgBB (127 mg/dL). Secara komparatif, efek penurunan glukosa yang dihasilkan oleh ekstrak masih lebih rendah dibandingkan intervensi kelompok K+ (metformin dan insulin). Namun, jika dibandingkan dengan kelompok K- (tanpa intervensi), ekstrak etanol daun sirsak terbukti memberikan efek antihiperglikemik yang superior. (Khalid *et al.*, 2020).

Sebuah studi yang dilakukan pada tahun 2023 menggunakan tikus Wistar jantan dengan rentang bobot 20-35 gram, yang dibagi menjadi lima kelompok perlakuan. Rancangan ini mencakup: kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberikan CMC-Na (tanpa pengobatan aktif); kelompok kontrol positif (K+) yang menerima glibenklamid (0,65 mg/kgBB); dan tiga kelompok intervensi yang menerima ekstrak daun sirsak dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 750 mg/kgBB. Hasil analisis menunjukkan bahwa meskipun tidak ada perbedaan signifikan yang terdeteksi antara berbagai tingkat dosis ekstrak daun sirsak, efek penurunan glukosa darah pada kelompok perlakuan secara keseluruhan signifikan dibandingkan dengan kelompok K- dan K+. Secara spesifik, kelompok yang diberikan dosis tertinggi (750 mg/kgBB) ekstrak daun sirsak terbukti menghasilkan penurunan kadar glukosa darah yang paling efektif pada model tikus tersebut. (Andita dan Wulandari, 2023).

Efektivitas antidiabetes ekstrak daun sirsak dievaluasi melalui uji *in vitro* komparatif. Rancangan studi melibatkan kelompok kontrol positif yang diberikan metformin dengan dosis 9 mg/tikus/hari selama lima hari. Kelompok perlakuan dibandingkan dengan dua dosis ekstrak daun sirsak: 7,2 mg/tikus/hari dan 14,4 mg/tikus/hari, yang juga diberikan selama

lima hari. Hasil analisis menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara efikasi ekstrak daun sirsak dan metformin, mengindikasikan bahwa kedua intervensi tersebut mampu menurunkan kadar glukosa darah pada model tikus putih. Namun, data kuantitatif menunjukkan adanya variasi pada tingkat penurunan glukosa rata-rata: metformin menghasilkan penurunan sebesar 29,67 mg/dL. Sementara itu, kelompok ekstrak daun sirsak dosis rendah (7,2 mg) mencapai penurunan rata-rata 6,67 mg/dL, dan dosis tinggi (14,4 mg) menunjukkan penurunan rata-rata 5,66 mg/dL (Pandaleke *et al.*, 2022).

Namun, pada dosis tinggi, pemberian ekstrak daun sirsak juga berisiko menyebabkan kerusakan ginjal (Fadel dan Besan, 2021). Hal ini perlu dipertimbangkan, karena konsumsi jangka panjang ekstrak daun sirsak memerlukan pemantauan rutin fungsi ginjal. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Rustanti (2024) mengenai potensi ekstrak daun sirsak dalam menurunkan kadar glukosa darah menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik (nilai $p=0,000$, $p<0,05$). Lebih lanjut, sebuah studi lain pada tahun 2019 memperkuat temuan ini dengan mengidentifikasi mekanisme biokimia ekstrak daun sirsak. Ekstrak tersebut terbukti memiliki kemampuan menghambat aktivitas enzim α -amilase dan α -glukosidase. Penghambatan enzim-enzim pencernaan ini berfungsi untuk meminimalkan laju penyerapan glukosa ke dalam sirkulasi darah pada periode postprandial (setelah makan). (Agu *et al.*, 2019).

10. KESIMPULAN DAN SARAN

Ekstrak daun sirsak atau *Annona muricata Folium* dapat digunakan sebagai obat tradisional alternatif untuk penderita diabetes mellitus tipe 2 karena mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin yang dapat bertindak sebagai antidiabetik. Alkaloid mengatur metabolisme lemak, meningkatkan fungsi GLUT-4, dan meningkatkan resistensi insulin. Flavonoid menghambat penyerapan glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin. Saponin menghambat enzim α -glukosidase. Tanin meregenerasi sel beta pankreas, sehingga merangsang sekresi insulin. Hasil uji toksisitas ekstrak daun sirsak menunjukkan (LD_{50}) <5000 mg/kgBW, artinya praktis tidak beracun. Sementara itu, uji antioksidan menunjukkan

(IC₅₀) sebesar 79.320 ppm, artinya memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Sebuah studi tahun 2024 secara statistik membuktikan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek menurunkan kadar glukosa dengan nilai $p < 0,005$. Studi tahun 2019 juga mengungkapkan bahwa daun sirsak dapat menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase serta meminimalkan laju penyerapan glukosa ke dalam darah setelah makan. Namun mengingat masih adanya kelebihan dan kekurangan, teknologi ekstraksi dan racikan dalam ekstrak daun sirsak masih perlu dikembangkan dan diteliti lebih lanjut sebelum obat herbal ini siap dipasarkan dan dikonsumsi sebagai pilihan pengobatan tradisional suportif bagi penderita diabetes melitus.

11. REFERENSI

- Adiyasa, M.R., Meiyanti, M., 2021. Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan* 4, 130–138.
- Agu, K.C., Eluehike, N., Ofeimun, R.O., Abile, D., Ideho, G., Ogedengbe, M.O., Onose, P.O., Elekofehinti, O.O., 2019. Possible anti-diabetic potentials of *Annona muricata* (soursop): inhibition of α -amylase and α -glucosidase activities. *Clinical Phytoscience* 5.
- Amanat, S., Ghahri, S., Dianatinasab, A., Fararouei, M., Dianatinasab, M., 2020. Exercise and Type 2 Diabetes. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1228, 91–105.
- Amin, A., Rasyid, F.A., Syarif, R.A., A.M, S.F., Saputri, D., Sukmawati, S., 2024. Standarisasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Asal Daerah Gowa dan Takalar. *Journal of Experimental and Clinical Pharmacy (JECPP)* 4, 43.
- An, Y., Xu, B. tuo, Wan, S. rong, Ma, X. mei, Long, Y., Xu, Y., Jiang, Z. zhe, 2023. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovascular Diabetology* 22, 1–17.
- Andita Nur Wijayanti, Anik Dwi Wulandari, 2023. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata* L) Sebagai Antihiperglikemia Terhadap Mencit Yang Diinduksi Glukosa. *An-Najat* 1, 302–315.
- Ardiansyah, R., Wahyurianto, Y., Retna, T., Nugraheni, W.T., 2024. Tingkat Kepatuhan Penatalaksanaan Diabetes Melitus pada Pasien Diabetes Melitus di Puskesmas Palang. *Jurnal Ilmu Kesehatan* 3, 8–17.
- Asri, K.I.S., Octasari, P.M., 2024. Perception of Jamu Usage At Rowobelang Village, Batang District. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan* 11, 43.
- Banday, M.Z., Sameer, A.S., Nissar, S., 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine* 10, 174–188.
- BPS, 2024. Jumlah Kasus Penyakit Menurut Jenis Penyakit (Kasus), 2021-2023 [WWW Document].
- Caesary, C.D., 2025. The Influence of Macrovascular and Microvascular Complications on the Quality of Life of Diabetes Mellitus Patients at Mardi Rahayu Kudus Hospital. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research* 10, 22–35.
- Cuadros, D.F., Li, J., Musuka, G., Awad, S.F., 2021. Spatial epidemiology of diabetes: Methods and insights. *World Journal of Diabetes* 12, 1042–1056.
- Darmawan, E.S., Permanasari, V.Y., Nisrina, L.V., Kusuma, D., Hasibuan, S.R., Widiasanti, N., 2024. Behind the Hospital Ward: In-Hospital Mortality of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Indonesia (Analysis of National Health Insurance Claim Sample Data). *International Journal of Environmental Research and Public Health* 21.
- Djunarko, I., Dasilva Anggal, F., Ayu Wulandari Sugianto, E., Apriliani, K., Rahayuningsih, M., Galuh Ivanka, F., Carolida Sebo Wea, K., Susanto Utomo, L., 2022. Daun Sirsak *Annona Muricata* L. Sebagai Antihiperglikemik. *Jurnal Farmasetis* 11, 7–22.
- Fadel, M.N., Besan, E.J., 2021. UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona Muricata* L.) PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN. *Indonesia Jurnal Farmasi* 5, 1.

- Fitri, A., Jafar, N., Indriasari, R., Syam, A., Salam, A., 2021. Hubungan Tingkat Stress Dengan Kadar Gula Darah Pada Polisi Yang Mengalami Gizi Lebih Di Polresta Sidenreng Rappang the Relationship Between the Stress Level With Blood Sugar Level of the Police That Overweight in Polresta Sidenreng Rappang. JGMI: The Journal of Indonesian Community Nutrition 10, 25–33.
- Foudubun Olivia Aprilia, R.P.N.A., 2019. (*Annona montana*) TERHADAP LARVA *Artemia salina* MENGGUNAKAN METODE BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) Toxicity of Mount Soursop Leaf (*Annona montana*) to *Artemia salina* Larvae using BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) Method . Olivia Aprilia Foudubun. TOKSISITAS EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK GUNUNG (*Annona montana*) TERHADAP LARVA *Artemia salina* MENGGUNAKAN METODE BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) 1 50, 1–6.
- Francelina Ivanty Sao Da, Yuliana Radja Riwu, Honey Ivon Ndoen, 2023. Hubungan Perilaku dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Kota Ende Tahun 2021. SEHATMAS: Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat 2, 352–360.
- Fung, A.C.H., Tse, G., Cheng, H.L., Lau, E.S.H., Luk, A., Ozaki, R., So, T.T.Y., Wong, R.Y.M., Tsoh, J., Chow, E., Wing, Y.K., Chan, J.C.N., Kong, A.P.S., 2018. Depressive symptoms, co-morbidities, and glycemic control in Hong Kong Chinese elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology* 9, 1–7.
- Hairunnisah, I., 2019. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Hati Mencit. Repository Institusi Universitas Sumatera Utara.
- Hartati, R., Rompis, F.M., Pramastya, H., Fidrianny, I., 2024. Optimization of antioxidant activity of soursop (*Annona muricata* L.) leaf extract using response surface methodology. *Biomedical Reports* 21, 1–13.
- Hasanah, U., Inayah, N., 2023. Aktivitas Aantioksidan Kombinasi Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Daun Beluntas (*Pluchea Indica* L.). *ALCHEMY:Journal of Chemistry* 11, 19–24.
- Horenstein, R.B., Shuldiner, A.R., 2023. Genetics of Diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 5, 25–36.
- Hossain, M.J., Al-Mamun, M., Islam, M.R., 2024. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Science Reports* 7, 5–9.
- IDF, 2025a. Diabetes Facts and Figures [WWW Document].
- IDF, 2025b. Diabetes Melitus in Indonesia [WWW Document].
- IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas, 2021. . International Diabetes Federation.
- Iyos, R.N., Astuti, P.D., 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority* 6, 144–148.
- Katrin, E., Santo, S., Winarno, H., 2021. Toksisitas Akut Ekstrak Etanol dari Simplisia Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) yang Diawetkan dengan Iradiasi Gamma. *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi* 5, 41–52.
- 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, 131–138.
- Khan, M.A.B., Hashim, M.J., King, J.K., Govender, R.D., Mustava, H., Kaabi, J. Al, 2020. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal Epidemiology and Gobal Health* 10.
- Kusuma, G.P.O.R., 2021. Antihyperglycemic Test of Ethanol Extract of Soursop Leaf (*Annona muricata* L.) on Blood Sugar Levels of Male Mouse (*Mus musculus*) Induced by Glucose. *Jurnal Natur Indonesia* 19, 1.
- Lifestyle, S., Hamlet, K., Mahdalina, D., Sari, E.P., Kusumawardani, E., 2024. Gambaran Kadar Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Pada Wanita Dengan Sedentary Lifestyle (Studi di Dusun Kapas , Dukuhklopo ,

- Peterongan , Jombang) Description of Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) Levels in Women with 5, 131–136.
- Mega Yulia, Dona, A.R., 2024. Uji Aktivitas Sitotoksik Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Berdasarkan Tempat Tumbuh. *SITAWA: Jurnal Farmasi Sains dan Obat Tradisional* 3, 146–156.
- Mega Yulia, Halimah, N., 2024. Uji Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Berdasarkan Tempat Tumbuh. *Journal Pharmacopoeia* 3, 141–153.
- Merangin, 2022. Gambaran Self Care Management Pada Pasien Diabetes mellitus Tipe II di UPTD Puskesmas IV Dinas Kesehatan Kecamatan Denpasar Selatan Tahun 2023. *Galang Tanjung* 1–9.
- Muna, F., Rukminiati, Y., 2023. Pentingnya Pengendalian Peredaran Minuman Berpemanis dalam Kemasan terhadap Meningkatnya Kasus Diabetes Mellitus (DM) di Masa Mendatang. *Journal Of Public Policy and Applied Administration* 5, 2023.
- Pandaleke, S.S., Queljoe, E. de, Abdullah, S.S., 2022. THE EFFECTIVENESS TEST OF ETHANOL EXTRACT OF SOURSOP LEAVES (*annona muricata* L.) TO LOWER BLOOD SUGAR LEVELS IN MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY ALLOXAN. *Pharmacon* 11, 1321–1327.
- Purnamasari, F., 2021. Identifikasi Senyawa Aktif dari Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dengan Perbandingan Beberapa Pelarut pada Metode Maserasi. *Window of Health : Jurnal Kesehatan* 04, 231–237.
- Rahma, R.R., 2023. Evaluasi Penggunaan Obat Tradisional Berdasarkan Dimensi Ketepatan Pemilihan Obat. *Jurnal Kesehatan Marendeng* 7, 28–40.
- Razoki, R., Cindy Ronaldo Munthe, Reh Malem Br Karo, Muhammad Yunus, Asyrun Alkhaira Lubis, 2024. Uji Efek Antihiperglikimia Fraksi Aktif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata*) dan Ekstrak Ikan Gabus (*Channa Striata*) pada Tikus. *Ranah Research : Journal of Multidisciplinary Research and Development* 6, 1095–1105.
- Resti, H.Y., Cahyati, W.H., 2022. Kejadian Diabetes Melitus Pada Usia Produktif Di Puskesmas Kecamatan Pasar Rebo. *Higeia Journal Of Public Health Research And Development* 6, 350–361.
- Rikantara, F.S., Utami, M.R., Kasasiah, A., 2022. Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Metode DPPH. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian* 3, 124–133.
- Rizki, U.S., Ismah, Z., Agustina, R., Wasiyem, W., Sahputra, H., 2023. Pengaruh Kadar Gula Darah terhadap Hipertensi di RSUD Rantauprapat. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas* 8, 192–200.
- Rudi, A., Kruweh, H.N., 2019. Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kadar Gula Darah Puasa Pada Pengguna Layanan Laboratorium. *Wawasan Kesehatan* 3, 33–39.
- Rustanti, E., Nabon, F., Sari, G.M., Setiawan, R., 2024. the Effect of Soursop Leaf Tea on Reducing Blood Sugar Levels in Diabetes Mellitus Patients. *Literasi Kesehatan Husada: Jurnal Informasi Ilmu Kesehatan* 8, 65–71.
- Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., Xu, Q., 2023. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology* 14, 1–23.
- 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.
- Sitompul, E.L.N., Sutriningsih, 2017. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dengan Metode 2, 2-Difenil-1-Pikrilhidrazil (DPPH) dan Uji Stabilitas Formulasi Sediaan Krim. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal* 2, 1–12.
- Soelistijo, S., 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2

- Dewasa di Indonesia 2021. Global Initiative for Asthma 46.
- Sumantri, I., Hermawan, G.P., Laksono, H., 2014. Ekstraksi Daun Sirsak (*Annona Muricata* L). *Momentum* 10, 37–34.
- Suryanti, S., 2021. Hubungan Gaya Hidup dan Pola Makan Dengan Kejadian Diabetes Mellitus di Rumah Sakit Bhayangkara Kota Makassar. *Jurnal Promotif Preventif* 4, 1–9.
- Tania, E., 2024. Depresi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Depression in Type 2 Diabetes Mellitus Patient 3, 241–253.
- Vina, F., Wilson, W., Ilmiawan, M.I., 2021. Hubungan Tingkat Depresi terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Poli Penyakit Dalam RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* 17, 1.
- WHO, 2024. Diabetes [WWW Document].
- WHO, 2025. Mean fasting blood glucose [WWW Document].