



PENGARUH PEMBERIAN DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) TERHADAP PENYAKIT DIABETES MELITUS

Putri Sagita¹, Ety Apriliana¹, Sofyan Mussabiq¹, Tri Umiana Soleha¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Putri Sagita, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: putrisagitaa33@gmail.com

Received July 07, 2021; Accepted July 19, 2021; Online Published October 04, 2021

Abstrak

Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia yang patut diperhatikan. Prevalensi dari diabetes melitus setiap tahunnya selalu meningkat. Diperkirakan pada tahun 2045, prevalensi diabetes meningkat menjadi 9,9% atau mengenai sebanyak 700 juta penduduk di dunia. Di Indonesia, penyakit diabetes menduduki peringkat nomor 3 penyakit dengan kematian tertinggi. Diabetes melitus (DM) merupakan suatu sindrom klinis kelainan metabolik. Penyakit ini ditandai oleh gula darah yang tinggi dalam tubuh manusia. Diagnosis dari penyakit diabetes melitus diperoleh dari keluhan dan gejala yang khas serta ditambah dari hasil pemeriksaan glukosa darah yang tinggi. Tujuan tatalaksana yang pada penderita diabetes yakni untuk mengontrol gula darah serta terhindar dari terjadinya komplikasi Daun sirsak (*Annona muricaca*) merupakan salah satu tanaman obat yang ada di Indonesia yang mampu menurunkan kadar gula darah. Artikel ini merupakan studi literature dengan mengambil data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya. Hasil menunjukkan bahwa Pengaruh daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap penyakit diabetes melitus terbukti dapat menurunkan kadar gula darah pasien dengan diabetes melitus. Hal tersebut terjadi akiba kandungan senyawa antidiabetic seperti flavonoid, alkaloid, tanin, fenol, dan quercetin yang terkandung dalam daun sirsak

Keywords: *Diabetes Melitus; Daun Sirsak; Gula Darah*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia yang patut diperhatikan. Pada tahun 1980, prevalensi orang dengan diabetes hanya sebesar 4.7%. Sedangkan pada tahun 2014, menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi orang dengan diabetes melitus adalah sebesar 8.5%. Sebanyak 422 juta orang di dunia didiagnosis telah diabetes melitus.^{1,2} Pada tahun 2017, prevalensi penderita diabetes melitus meningkat menjadi 8,8%, sebanyak 425 juta orang

di dunia didiagnosis diabetes melitus. Jumlah prevalensi diabetes melitus tersebut diprediksi akan selalu meningkat tiap tahunnya. Pada tahun 2045, prevalensi orang dengan diabetes melitus diprediksi meningkat menjadi 9,9% menjadi 700 juta di dunia.³ Pada tahun 2017, penyakit diabetes mengakibatkan 5 juta kematian di dunia serta 89 juta penderita diabetes melitus menjadi disabilitas.^{3,4} Dalam 10 tahun terakhir, Prevalensi orang dengan diabetes melitus meningkat secara drastis terutama pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju.⁵

Di Indonesia, menurut Riskesdas (2018) menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 8,5% angka ini meningkat jika dibandingkan dari tahun 2013 yang hanya sebesar 1,5%. Dari seluruh orang dengan diabetes yang tersebar di Indonesia, hanya sebesar 25% saja penderita diabetes yang menyadari bahwa ia terkena diabetes.⁶ Pada tahun 2009, Diabetes merupakan penyakit yang menduduki peringkat kematian nomor 6 di Indonesia, akan tetapi pada tahun 2019, peringkat tersebut meningkat menjadi nomor 3 tertinggi penyebab kematian di Indonesia⁷.

Diabetes melitus disebut sebagai *non communicable disease* merupakan penyakit tidak menular yang sering diderita oleh masyarakat pada saat ini. Penyakit ini ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah yang nilainya melebihi nilai normal.⁸ Gejala klasik dari penderita diabetes meliputi polifagi, poliuri, dan polidipsi.⁹ Penyakit diabetes mellitus ini dipengaruhi oleh beberapa faktor yakni jenis kelamin, status perkawinan, tingkat pendidikan, pekerjaan, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, indeks masa tubuh, lingkaran pinggang, dan umur.¹⁰ Pengobatan dari diabetes melitus yakni meliputi perubahan gaya hidup serta obat-obatan yang diberikan dari resep dokter.¹¹ Namun pengobatan tradisional juga dipercaya mampu menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus.¹²

Sirsak (*Annona muricata*) berasal dari family *Annonaceae*, merupakan salah satu tanaman obat yang berguna untuk mengobati berbagai penyakit, salah satunya diabetes melitus.¹³ Tanaman ini berasal dari negara Amerika Selatan, yaitu Meksiko. Keberadaan tanaman ini di Indonesia diperkirakan dibawa oleh orang-orang Belanda sewaktu masa penjajahan Belanda di Indonesia. Saat ini tanaman ini sudah menyebar luas di seluruh Indonesia.¹⁴

Berdasarkan latar belakang diatas, Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang berbahaya bagi masyarakat Indonesia serta prevalensi yang setiap tahun semakin meningkat. Daun sirsak merupakan salah satu tanaman obat yang dipercaya memiliki berbagai khasiat untuk mengobati berbagai penyakit seperti diabetes mellitus.

ISI

Artikel ini merupakan sebuah studi literatur yang menyajikan pengaruh daun sirsak terhadap penyakit diabetes melitus dengan menggunakan data sekunder. Data sekunder tersebut diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh penelitian-penelitian sebelumnya.¹⁵

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu sindrom klinis kelainan metabolik. Penyakit ini ditandai oleh gula darah yang tinggi dalam tubuh manusia atau biasa disebut kondisi hiperglikemia. Kondisi tersebut disebabkan oleh defek sekresi insuli, defek kerja insulin, atau keduanya.^{16,17} Kadar gula darah tinggi atau hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit dari seseorang dengan diabetes melitus. Akan tetapi, ciri-ciri lain juga mungkin didapatkan pada beberapa kondisi orang dengan diabetes.¹⁸

Patofisiologi diabetes melitus terbagi menjadi dua yakni diabetes melitus tipe I dan diabetes melitus tipe II. Keduanya merupakan keadaan dengan kadar gula darah yang tinggi dalam darah. Akan tetapi, patofisiologi antar keduanya berbeda. Diabetes melitus tipe 1 terjadi akibat kerusakan dari sel β pankreas itu sendiri sehingga produksi insulin oleh sel β pankreas terganggu. Hal tersebut dapat terjadi akibat adanya reaksi autoimun pada tubuh akibat dari peradangan yang terjadi pada sel β pankreas. Hal ini menimbulkan

antibodi terhadap sel β pancreas yang disebut *Islet Cell Antibody* atau disingkat ICA. Reaksi antigen (sel β) dengan antibodi ICA menyebabkan rusaknya atau hancurnya sel β pankreas. Pada diabetes tipe II, terjadi akibat adanya kerusakan atau gangguan reseptor dari insulin sehingga fungsi insulin menjadi terganggu. Pada dasarnya, hormon insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas berjumlah normal atau meningkat dalam tubuh, namun akibat reseptor insulin resisten atau terganggu pada permukaan sel menyebabkan glukosa yang seharusnya masuk ke dalam sel menjadi lebih sedikit. Glukosa-glukosa yang seharusnya dapat masuk ke dalam sel tersebut tetap tertinggal di dalam pembuluh darah, akibatnya kadar gula dalam darah meningkat.^{19,20} Gejala klasik dari diabetes yang sering muncul pada penderita diabetes adalah poliuri, polifagi, polidipsi, serta penurunan berat badan.^{21,22,23} Poliuri adalah keadaan banyak kencing yang terjadi pada penderita diabetes. Polidipsi merupakan keadaan dimana seseorang tersebut akan merasakan haus terus menerus, hal ini disebabkan akibat kompensasi yang timbul dari poliuri yang dialami penderita diabetes. Akibat banyak urin yang dikeluarkan, maka penderita akan merasakan haus, oleh sebab itu penderita akan menjadi banyak minum karena rasa haus yang diderita. Polifagi (banyak makan) Polifagi terjadi karena berkurangnya kemampuan insulin mengelola kadar gula dalam darah sehingga penderita merasakan lapar yang berlebihan.^{9,24}

Diagnosis dari penyakit diabetes melitus diperoleh dari keluhan dan gejala yang khas serta ditambah dari hasil pemeriksaan glukosa darah yang tinggi. Pemeriksaan glukosa darah sewaktu memiliki kadar > 200 mg/dl serta kadar glukosa darah puasa > 126 mg/dl sudah menunjukkan kadar glukosa darah yang tinggi. Oleh karena itu, apabila terdapat seorang pasien memiliki gejala khas diabetes mellitus (polifagi, poliuri, dan polidipsi) ditambah dengan kadar glukosa darah yang tinggi seperti diatas sudah cukup untuk mendiagnosis,

seseorang tersebut terkena diabetes melitus.²⁵ Untuk diagnosis DM dan gangguan toleransi glukosa lainnya diperlukan pemeriksaan glukosa darah ulang 2 jam setelah diberikan beban glukosa. Sedikitnya untuk mendiagnosis DM atau toleransi kadar glukosa tertanggung diperlukan kadar glukosa darah tinggi sebanyak 2 kali pemeriksaan.^{11,25}

Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang tidak dapat disembuhkan, baik diabetes melitus tipe I atau diabetes melitus tipe II. Akan tetapi, apabila atalaksana dan pemantauan dilakukan secara rutin, penderita dengan diabetes dapat memiliki kualitas hidup yang baik. Tujuan dari terapi diabetes melitus adalah untuk mencapai kontrol metabolik yang optimal, mencegah komplikasi yang dapat terjadi, serta membantu psikologis penderita dan keluarga.^{26,27} Terdapat lima pilar dalam pengobatan diabetes melitus tipe I yakni injeksi insulin, pemantauan gula darah, nutrisi, aktivitas fisik, dan edukasi.^{26,28} Tatalaksana pada diabetes melitus tipe II yakni dengan modifikasi gaya hidup seperti diet dan olahraga dan pemilihan obat antihiperqlikemi yang sesuai dengan anjuran dokter.^{11,29} Modifikasi gaya hidup pada penderita Diabetes mellitus meliputi menjaga pola makan yang baik, olahraga teratur dan penurunan berat badan.²⁷

Sirsak (*Annona muricata*) dikenal luas karena rasa asam dan manis dari buahnya. Buah sirsak juga disebut apel berduri atau durian belanda. Di Indonesia tumbuhan ini disebut sirsak atau angka belanda. Tumbuhan ini memiliki klasifikasi taksonomi kingdom *Plantae*, divisi *Angiospermae (Magnoliophyta)*, kelas *Magnolid*, ordo *Magnoliales*, famili *Annonaceae*, genus *Annona* dan spesies *A. muricata L.*³⁰ Sirsak merupakan tumbuhan endemik yang tumbuh di daerah tropis seperti di Amerika Selatan dan Tengah serta Karibia. Saat ini, tumbuhan sirsak banyak ditemukan di Afrika Barat dan Asia Tenggara pada ketinggian dibawah 1.200 m diatas

permukaan laut dengan suhu berkisar antara antara 25 C - 28°C dan kelembaban relatif antara 60 dan 80% dan memiliki curah hujan tahunan di atas 1500 m.^{31,32}

Sirsak sejauh ini dibudidayakan karena buahnya yang kaya dengan kandungan gizi seperti karbohidrat, vitamin C, dan Mineral serta rasanya yang asam dan manis. Setiap bagian dari Sirsak memiliki manfaat untuk mengobati berbagai penyakit mulai dari akar, biji, kulit, dan daun. Daun sirsak sendiri bermanfaat untuk mengobati penyakit jantung, diabetes, dan antikanker karena merupakan senyawa antioksidan. Daun sirsak diketahui mengandung senyawa *acetogenin*, *annocatacin*, *annocatalin*, *annohexocin*, *annonacin*, *annomuricin*, *anomurine*, *anonol*, *caclourine*, *gentisic acid*, *gigantetronin*, *linoleate acid* dan *muricapentocin*.^{33,34}

Penelitian yang dilakukan oleh Fadilah *et al.* (2020) menyatakan bahwa daun sirsak terbukti efektif dalam menurunkan kadar gula darah sewaktu. Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian eksperimen semu dengan *pre* dan *posttest control group*. Median gula darah sewaktu *pretest* dan *posttest* pada kelompok kontrol yakni 94,00 mg/dL dan 98,00 mg/dL. Median gula darah sewaktu *pretest* dan *posttest* pada kelompok intervensi yakni 129,00 mg/dL dan 105,00 mg/dL. Hasil uji bivariat kelompok kontrol ($p=0,202$). Hasil uji bivariat kelompok intervensi ($p=0,005$). Hasil uji bivariat kelompok kontrol dan kelompok intervensi ($p=0,019$). Nilai p dikatakan berarti apabila nilai p dibawah 0,05. Oleh karena itu, daun sirsak terbukti efektif dalam menurunkan kadar gula darah sewaktu.³⁵

Penelitian mengenai daun sirsak untuk menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes melitus juga dilakukan oleh Darfiani (2021) yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan signifikan antar kadar gula darah pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi dengan

nilai p yakni 0,001. Penelitian ini dilakukan selama 7 hari dengan kelompok intervensi diberikan daun sirsak dua kali sehari. Hasil menunjukkan bahwa pada kelompok intervensi kadar gula darah sebelum diberikan rebusan daun sirsak yaitu 322.62 mg/dL sedangkan sesudah pemberian daun sirsak yaitu 182.88 mg/dL. Gula darah pada kelompok kontrol sebelum penelitian yakni 308.63 mg/dL sedangkan setelah penelitian yaitu 297.62 mg/dL. Oleh karena itu, daun sirsak terbukti dapat menurunkan kadar gula darah pada pasien dengan diabetes.³⁶

Penelitian lain dilakukan oleh Febriyanti dan Yolanda (2020) mengenai pengujian rebusan daun sirsak (*Annona muricata L*) terhadap kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus dengan nilai $p=0,000$ ($<0,005$) pada pasien diabetes melitus yang telah diberikan air rebusan daun sirsak dengan kadar glukosa darah sebelum diberikan rebusan daun sirsak rata-rata sebesar 431.20 mg/dl dan standar deviasi 104.82 mg/d. Sedangkan, rata-rata Kadar glukosa darah sesudah diberikan air rebusan daun sirsak (*Annona muricata l*) menjadi 267.90 mg/dl dan standar deviasi 100.14 mg/dl. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa rebusan daun sirsak (*Annona muricata l*) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus.³⁷

Pengaruh daun sirsak tersebut terhadap penurunan kadar glukosa darah diduga akibat adanya senyawa antidiabetik pada daun sirsak. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun sirsak memiliki efek hipoglikemik dengan menghambat absorpsi glukosa, merangsang pelepasan insulin, meningkatkan toleransi glukosa, mengatur enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme karbohidrat, dan dapat bertindak sebagai insulin.³⁸ Senyawa flavonoid juga memiliki peran sebagai senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas sehingga mencegah untuk terjadinya kerusakan sel beta pankreas, antiseptik, dan antiinflamasi.³⁹ Kandungan

Tanin yang terdapat pada daun sirsak juga berfungsi untuk mengaktifkan aktivasi *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dan *Phosphoinositide* sehingga glukosa dalam darah akan lebih mudah masuk kedalam sel.⁴⁰

Alkaloid yang terkandung dalam daun sirsak juga memiliki fungsi untuk meregenerasi sel beta pankreas yang telah rusak serta alkaloid juga dapat meningkatkan sekresi insulin.^{41,42} Quercetin merupakan senyawa yang terkandung dalam daun sirsak juga. Senyawa quercetin memiliki fungsi sebagai penghambat transpor gula darah oleh intestinal *Glucose Transporter Type 2* (GLUT2) sehingga penyerapan gula darah di usus akan menurun.⁴¹ Senyawa fenol yang terkandung dalam daun sirsak juga dapat menghambat peningkatan kadar gula darah karena menghambat kerja enzim α amilase dan α glukosidase.⁴³

KESIMPULAN

Pengaruh daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap penyakit diabetes melitus terbukti dapat menurunkan kadar gula darah pasien dengan diabetes melitus. Hal tersebut dapat terjadi akibat kandungan senyawa antidiabetik seperti flavonoid, alkaloid, tanin, fenol, dan quercetin yang terkandung dalam daun sirsak.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes; WHO: Geneva, Switzerland, 2016; tersedia:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf; jsessionid=11F08FF5D59B7E8533387767831 ADEC2?sequence=1 diakses 6 Juli 2021
2. Siregar H, Bantas K. Hubungan Diabetes Mellitus Terhadap Kejadian Disabilitas untuk Activities of Daily Living (ADL) Di Indonesia. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*. 2020; 4(2) : 65-6
3. Cho NH.; Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Fernandes JDR, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 138 : 271–281.
4. World Health Organization. Diabetes Country Profile Brazil; WHO: Geneva, Switzerland, 2016; Available online: https://www.who.int/diabetes/country-profiles/bra_en.pdf?ua=1 (diakses 6 Juli 2021)
5. Kementerian Kesehatan RI. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pus Data dan Inf Kementerian Kesehat RI. 2018; 1–8.
6. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
7. Suastika K. The challenges of metabolic disorders in Indonesia: focus on metabolic syndrome, prediabetes, and diabetes. *Med J Indones*. 2020; 29(4):350–353
8. Safitri IN. Kepatuhan Penderita Diabetes Mellitus Tipe II Ditinjau dari Locus of Control. *Jurnal Ilmiah Psikologi Terapan*. 2013; 1(2) : 273 -.290
9. Nugroho S. Pencegahan dan Pengendalian Diabetes Melitus Melalui Olahraga. *Medikora*. 2012; 9(1)
10. Trisnawati SK, Setyorogo S. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II Di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2013; 5(1): 6-11
11. Fatimah RN. Diabetes Mellitus Tipe 2. *J Majority*. 2015; 4(5) :93-101

12. Kusyanti, Hasanuddin. Jenis Tumbuhan Sebagai Obat Penyakit Diabetes Mellitus pada Masyarakat Rundeng Kota Subulussalam. *Prosiding Seminar Nasional Biotik 2016*. 2016; 95-100
13. Mitsuwan W, Sin C, Keo S, et al. Potential anti-Acanthamoeba and anti-adhesion activities of *Annona muricata* and *Combretum trifoliatum* extracts and their synergistic effects in combination with chlorhexidine against *Acanthamoeba triangularis* trophozoites and cysts. *Heliyon*. 2021;7(5):1-11
14. Sunarjono H. *Sirsak dan Srikaya: Budidaya untuk Menghasilkan Buah Prima*. Bogor: Penebar Swadaya; 2005.
15. Arikunto S dalam Irawati Y. Metode Pendidikan Karakter Islami Terhadap Anak Menurut Abdullah Nasih Ulwan dalam Buku Pendidikan Anak dalam Islam dan Relevansinya dengan Tujuan Pendidikan Nasional; 2013.
16. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill Education; 2015.
17. Prasetyo A. Tatalaksana Diabetes Melitus pada Pasien Geriatri. *CDK-277*. 2019; 46(6) :420-422
18. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 6th ed. Jakarta: Internal Publishing; 2014.
19. Ermawati T. Periodontitis dan Diabetes Melitus. *Stomatognathic (J. K. G Unej)*. 2012; 9(3): 152 – 154
20. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-867.
21. Perkeni. *Konsensus: Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia*. PB Perkeni : Jakarta; 2015.
22. Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(9):146-156.
23. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2010;1(5):212-228.
24. Xiao N, Wang Z, Huang Y, Daneshgari F, Liu G. Roles of polyuria and hyperglycemia in bladder dysfunction in diabetes [published correction appears in *J Urol*. 2013 Aug;190(2):816]. *J Urol*. 2013;189(3):1130-1136.
25. Chawla R, Madhu SV, Makkar BM, et al. RISSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(1):1-122.
26. UKK Endokrinologi Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Diagnosis dan tatalaksana diabetes mellitus Tipe-1 pada anak dan remaja*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2017.
27. Kurniawan I. Diabetes Melitus Tipe 2 pada Usia Lanjut. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2010; 60(12) :576-584
28. Pulungan AB, Annisa D, Imada S. Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak : Situasi di Indonesia dan Tata Laksana. *Sari Pediatri*. 2019;. 20(6) :392-400
29. Naveed A, Farrukh L, Sana MK, Naveed B, Randhawa FA. Pharmacological Primary Prevention of Diabetes Mellitus Type II: A Narrative Review. *Cureus*. 2020;12(8).

30. Abdul Wahab SM, Jantan I, Haque MA, Arshad L. Exploring the Leaves of *Annona muricata* L. as a Source of Potential Anti-inflammatory and Anticancer Agents. *Front Pharmacol.* 2018;9:661.
31. Adewole SO, Caxton-Martins EA. Morphological changes and hypoglycemic effects of *Annona muricata* linn.(Annonaceae) leaf aqueous extract on pancreatic β -cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr. J. Biomed. Res.* 2006; 9. 173–187.
32. Coria-Télliz AV, Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez EN. *Annona muricata*: a comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian J. Chem.* 2018; 11(5) : 663-691
33. Kurniasih N, Kusmiyati M, Nurhasanah, Sari RP, Wafdan R. Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. *Jurnal Istek.* 2015; 9(1):161-184
34. Widyaningrum H. Sirsak Si Buah Ajaib 10.000x Lebih Hebat dari Kemoterapi. Yogyakarta: MedPress; 2012.
35. Fadlilah S, Sucipto, A, Rahil NH, Sumarni S. Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Efektif Menurunkan Kadar Gula Darah. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia.* 2020; 16(1). 15-25
36. Darfani P, Morika HD. Daun Sirsak Menurunkan Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Endurance : Kajian Ilmiah Problema Kesehatan.* 2021; 6(1):113-119
37. Febriyanti I, Yolanda Y. Pengaruh Rebusan Daun Sirsa (*Annona muricata* L) terhadap Kadar Gula Darah pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II di Nagari Pematang Panjang Wilayah Kerja Puskesmas Sijunjung. *Menara Ilmu.* 2020; 14(1):77-83
38. Brachmachari G. Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: A critical survey, Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry. 2011; 187-212
39. Mardiana L. Ramuan dan khasiat kulit manggis. (B. P. W., Ed.) Jakarta: Penebar Swadaya; 2012.
40. Iyos, P dan Astuti, R.N. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Majority.* 2017; 6(2):144–148
41. Brahmachari G. Bio-Flavonoids with Promising Anti-Diabetic Potentials :A Critical Survey. Opportunity Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry. 2011; 661(2):187-212.
42. Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G, Ali.HM, Kadir HA. *Annona muricata* (Annonaceae): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015; 16(7):15625-15658.
43. Oyedeji O, Taiwo FO, Ajayi OS, Oziegbe M. Biocidal and Phytochemical Analysis of Leaf Extracts of *Annona muricata* *International Journal of Sciences : Basic and Applied Research Biocidal and Phytochemical Analysis of Leaf Extracts of Annona muricata (Linn.).* 4531; 2015; 76–87.