

## UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK DAUN SIRSAK (*ANNONA MURICATA L.*) PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Muhammad Nurul Fadel<sup>a,\*</sup>, Emma Jayanti Besan<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Universitas Muhammadiyah Kudus

Jl. Ganesha I Purwosari, Kudus, Jawa Tengah, Indonesia

<sup>b</sup>Universitas Setia Budi Surakarta

Jl. Letjen Sutoyo Mojosongo, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

\*nurulfadel@umkudus.com

---

### Abstrak

**Diabetes** mellitus masih menjadi salah satu penyakit dengan peringkat yang tinggi di Dunia. Penatalaksanaan diabetes yang masih cukup mahal dengan beberapa efek samping obat hipoglikemik oral, membuat tanaman herbal mulai menarik perhatian. Salah satu tanaman yang telah digunakan secara empiris sebagai antidiabetes adalah sirsak (*Annona muricata L.*) terutama bagian daun sirsak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dan dosis efektif ekstrak etanol daun sirsak terhadap penurunan kadar glukosa darah. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode induksi aloksan. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor. Kelompok I kontrol negatif CMC 0,5%, kelompok II kontrol positif glibenklamid, kelompok III ekstrak etanol daun sirsak 2,8 mg/20 g BB mencit, kelompok IV ekstrak etanol daun sirsak 4,2 mg/20 g BB mencit, kelompok V ekstrak etanol daun sirsak 5,6 mg/20 g BB mencit. Pemberian larutan uji dilakukan selama 14 hari setelah induksi aloksan dan pengukuran dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14, Data yang diperoleh dianalisis dengan Kolmogorov-Smirnov dilanjutkan dengan anova satu arah dan uji *post hoc*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mengandung flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin yang diduga memiliki aktivitas antidiabetes. Pada dosis 4,2 mg/20 g BB mencit merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah karena memiliki efek penurunan yang sebanding dengan glibenklamid.

**Kata Kunci:** Antidiabetes, aloksan, *Annona muricata*, glukosa darah, hiperglikemi.

### Abstract

*Diabetes mellitus is still one of the diseases with a high ranking in the world. Management of diabetes, which is still quite expensive with some side effects of oral hypoglycemic drugs, has made herbal plants start to attract attention. One of the plants that has been used empirically as an antidiabetic is soursop (*Annona muricata L.*), especially the soursop leaves. This study aims to determine the effect and effective dose of the ethanol extract of soursop leaves on reducing blood glucose levels. The method used in this research is the alloxan induction method. The tested animals were divided into 5 groups, each group consisting of 5 animals. Group I negative control CMC 0.5%, group II positive control glibenclamide, group III ethanol extract of soursop leaves 2.8 mg / 20 g weight mice, group IV soursop leaf ethanol extract 4.2 mg / 20 g weight mice, group V ethanol extract of soursop leaves 5.6 mg / 20 g weight mice. The test solution was given for 14 days after alloxan induction and measurements were carried out on the 7th and 14th day. The data obtained were analyzed by Kolmogorov Smirnov followed by one-way anova and post hoc test. The results showed that the ethanol extract of soursop leaves contained flavonoids, alkaloids, saponins and tannins which were thought to have antidiabetic activity. At a dose of 4.2 mg / 20 g weight mice is the most effective dose in reducing blood glucose levels because it has a lowering effect comparable to glibenclamide.*

**Keywords:** Antidiabetic, alloxan, *Annona muricata L.*, blood glucose, hyperglycemia.

---

## I. PENDAHULUAN

Menurut WHO jumlah penderita diabetes mellitus (DM) di Indonesia jumlahnya sangat luar biasa. Pada tahun 2000 jumlah penderita 8.400.000 jiwa, pada tahun 2003 jumlah penderita 13.797.470 jiwa dan diperkirakan tahun 2030 jumlah penderita bisa mencapai 21.300.000 jiwa. Data jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2005 sekitar 24 juta orang. Jumlah ini diperkirakan akan terus meningkat pada tahun yang akan datang (Soegondo 2009).

Penatalaksanaan DM yang masih cukup mahal dengan beberapa efek samping obat hipoglikemik oral, membuat tanaman herbal mulai menarik perhatian. Salah satu tanaman yang telah digunakan secara empiris sebagai antidiabetes adalah sirsak (*Annona muricata* L.) terutama bagian daun sirsak. Hal ini berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder pada sirsak seperti alkaloid, flavonoid, karbohidrat, glikosida, protein, saponin dan tanin yang telah diteliti dalam pelarut ekstrak yang berbeda-beda (Vijayameena *et al.* 2013).

Saat ini pengobatan tradisional kembali diminati oleh masyarakat sebagai pengobatan alternatif. Hal ini disebabkan pengobatan tradisional tidak membutuhkan biaya yang besar, sementara pengobatan modern dengan menggunakan obat kimia, biasanya membutuhkan biaya yang lebih mahal. Selain itu, obat tradisional dapat diperoleh tanpa resep dokter, dapat diramu sendiri, bahan bakunya tidak perlu diimpor dan tanaman obat dapat ditanam sendiri oleh pemakainya, serta resiko efek sampingnya lebih sedikit dibandingkan dengan obat-obatan kimia (Djauhariya 2004).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Stephen dan Ezekiel (2006) senyawa tanin golongan catechin terdapat dalam tanaman sirsak. Catechin dapat meregenerasi sel  $\beta$  pankreas sehingga merangsang sekresi insulin (Nilufer dan Mustafa, 2006). Hasil identifikasi golongan flavonoid menunjukkan bahwa daun sirsak mengandung flavonoid golongan flavon, dihidroflavonol, flavonol, dan flavanon (Wakhidatul 2013).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian pada daun sirsak

memberikan hasil bahwa ekstrak daun sirsak dosis 100 mg/kg BB berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan induksi Streptozotosin (Stephen dan Ezekiel, 2006), oleh karena itu perlu untuk mengetahui efek ekstrak daun sirsak dalam menurunkan gula darah dengan menggunakan metode yang berbeda. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dan dosis efektif ekstrak etanol daun sirsak terhadap penurunan kadar glukosa darah dengan menggunakan mencit jantan yang diinduksi aloksan.

## II. LANDASAN TEORI

### A. Landasan Teori Variabel I

Tanaman obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.). Daun sirsak mengandung senyawa alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin yang berkhasiat sebagai antidiabetes (Suranto, 2011). Menurut Stephen dan Ezekiel (2006) ekstrak daun sirsak pada dosis 100 mg/kg BB berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan induksi Streptozotosin. Penelitian yang dilakukan oleh Pratama (2014) adalah ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktivitas antidiabetes terhadap mencit yang diinduksi aloksan yaitu pada dosis 100 mg/kg BB dan dosis 200 mg/kg BB, sedangkan pada dosis 50 mg/kg BB ekstrak etanol daun sirsak tidak memberikan efek antidiabetes.

Pembuatan sediaan ekstrak dimaksudkan agar zat berkhasiat yang terdapat di simplisia terdapat dalam bentuk yang mempunyai kadar yang tinggi dan hal ini memudahkan zat berkhasiat dapat diatur dosisnya. Dalam sediaan ekstrak dapat distandarisasikan kadar zat berkhasiat sedangkan kadar zat berkhasiat dalam simplisia sukar didapat yang sama (Anief, 1997). Proses penyarian dilakukan dengan metode soxhletasi. Keuntungan metode soxhlet adalah membutuhkan pelarut yang sedikit, karena penyarian terjadi berulang-ulang maka zat yang tersari di dalam pelarut lebih banyak dan untuk penguapan pelarut digunakan pemanasan. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96%. Keuntungan etanol 96% adalah lebih selektif,

kapang dan kuman tidak bisa tumbuh, tidak beracun, netral dan absorpsinya baik. Etanol juga dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Kerugian dalam penggunaan etanol sebagai cairan penyari adalah harganya mahal (Anonim, 1986).

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan Balb/C, berumur 2-3 bulan, berat 20-25 g, yang dibuat dalam keadaan DM dengan induksi aloksan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemi) pada binatang percobaan. Pengambilan darah mencit diambil dari vena lateral ekor mencit dengan cara menusuk ekor dengan menggunakan jarum dan penetapan kadar glukosa darah dengan menggunakan glukometer.

## B. Landasan Teori Variabel II

DM adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Soegondo *et al.*, 2009). Gejala tipikal yang sering dirasakan penderita DM antara lain poliuria, polidipsia dan polifagia (Anonim, 2005). DM diklasifikasikan menjadi 2 yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 terjadi kerusakan pada sel  $\beta$  Langerhans sehingga mengakibatkan produksi insulin berhenti atau sedikit sekali. DM tipe 2 disebabkan oleh 2 hal yaitu penurunan respon jaringan terhadap insulin atau sering disebut dengan resistensi insulin dan penurunan produksi insulin akibat regulasi sekresinya terganggu atau terjadi kerusakan fungsional pada sel  $\beta$  Langerhans. Sebagian besar penderita DM tipe 2 disebabkan karena kegemukan karena kelebihan makanan (Nugroho, 2012)

Terapi bagi penderita DM sering disebut dengan obat diabetes oral. Salah satu obat diabetes oral yang sering dipakai adalah golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid. Mekanisme dari glibenklamid yaitu menstimulasi sel-sel  $\beta$  dari pulau Langerhans, sehingga sekresi insulin ditingkatkan dan memperbaiki kepekaan organ tujuan terhadap insulin (Tan & Rahardja, 2007).

## III. METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas (pyrex), neraca hewan (GW-1500), timbangan analitik, Rotary evaporator, blender (Phillips), oven, ayakan no 40, alat soxhletasi, glukometer (gluco dr), spuete 1 cc (onemed), spuete 3 cc (onemed).

Bahan yang digunakan adalah etanol 96%, air, air suling, xylene, FeCl<sub>3</sub> 1%, serbuk Mg, alkohol : asam klorida (1:1), amil alkohol, Fehling A dan Fehling B, larutan formalin 3% : HCl 1N (2:1), HCl 2N, reagent Dragendrof, dan Mayer. Bahan uji farmakologi yang digunakan adalah mencit jantan, aloksan monohidrat dan larutan CMC 0,5%.

### Bahan Tanaman

Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sirsak berasal dari tanaman sirsak yang sudah tua tidak cacat, diambil secara acak di wilayah Sukoharjo, Jawa Tengah. Proses determinasi dilakukan untuk memastikan kebenaran tanaman yang akan digunakan sebagai bahan penelitian. Determinasi daun sirsak dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Gadjah Mada (UGM).

### Hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat rata-rata 20 gram. Perlakuan untuk hewan uji yaitu mencit ditimbang dan masing-masing diberi tanda, mencit yang digunakan sebanyak 25 ekor mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit, sebelumnya mencit dipuasakan selama 16 jam dan diinduksi aloksan.

### Jalannya Penelitian

#### 1. Pembuatan ekstrak etanol daun sirsak

Serbuk daun sirsak 50 g dimasukkan ke dalam kantung dari kertas saring yang berbentuk silinder dan ujung-ujungnya diikat dengan tali, kemudian dimasukkan ke dalam alat Soxhlet dan ditambah dengan etanol kurang lebih 375 ml dilakukan sebanyak dua kali sirkulasi. Proses ekstraksi dilakukan sampai filtrat yang tersirkulasi berwarna jernih.

#### 2. Prosedur pengujian antidiabetes

Mencit ditimbang dan dikelompokkan, dipuaskan terlebih dahulu selama 16 jam pada hari pertama dilakukan pengambilan darah awal sebelum mencit diberi perlakuan, kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal (T0). Pada hari tersebut juga diberikan larutan aloksan monohidrat 4,2 mg/20 g BB mencit secara intraperitoneal. Stabilisasi selama 3 hari setelah induksi dengan larutan aloksan, hewan uji yang positif DM (kadar gula darah > 200) dikelompokkan kemudian diambil darahnya (T1). Lalu masing-masing kelompok diberi suspensi CMC 0,5%, suspensi glibenklamid 0,013 mg/20 g bb mencit (kelompok pembanding), ekstrak etanol daun sirsak 2,8 mg/20 g bb mencit, ekstrak etanol daun sirsak 4,2 mg/20 g bb mencit, ekstrak etanol daun sirsak 5,6 mg/20 g bb mencit (kelompok perlakuan), secara oral setiap hari pada pagi hari. Larutan uji diberikan selama 14 hari, pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke 0, 3, 7, dan 14 setelah perlakuan pemberian larutan uji selanjutnya diukur kadar glukosa darah setelah perlakuan. Sampel darah diambil dari ekor mencit dengan cara menusuk ekor dengan menggunakan jarum, kemudian darah diteteskan pada strip glukometer dan dimasukkan dalam glukometer yang telah divalidasi/kalibrasi untuk dibaca kadar glukosanya.

### 3. Analisis data

Data yang diperoleh pada penelitian ini dianalisis menggunakan uji Kolmogorov Smirnov kemudian jika hasilnya tidak normal maka dilanjutkan dengan metode Kruskal Wallis sedangkan jika hasilnya normal maka di lanjutkan dengan Anova satu arah. Uji dilanjutkan dengan Post Hoc test ( $p < 0.05$ ).

## IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1) Kandungan Kimia serbuk dan ekstrak daun sirsak

Proses identifikasi kandungan kimia pada serbuk dan ekstrak daun sirsak menggunakan metode tabung reaksi. Penggunaan uji tabung dilakukan karena lebih mudah.

**Tabel 1.** Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak daun sirsak

Kandungan kimia	Hasil serbuk daun sirsak	Hasil ekstrak daun sirsak
Flavonoid	+	+
Alkaloid	+	+
Saponin	+	+
Tanin	+	+

### 2) Aktivitas Antidiabetes

Menggunakan lima kelompok yang terdiri dari kelompok I (kontrol negatif), kelompok II (kontrol positif), kelompok III (ekstrak etanol daun sirsak dosis 2,8 mg/bb mencit), kelompok IV (ekstrak etanol daun sirsak dosis 4,2 mg/bb mencit) dan kelompok V (ekstrak etanol daun sirsak dosis 5,6 mg/bb mencit).

**Tabel 2.** Rata-rata efek penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol daun sirsak pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.

Kelompok	Kadar glukosa (mg/dL) dalam satuan waktu (hari)	
	$\Delta T1 = T1 - T7$	$\Delta T2 = T1 - T14$
I	$1,2 \pm 3,6$	$1,8 \pm 3,3$
II	$59,2 \pm 18,1$	$93,0 \pm 7,7$
III	$55,0 \pm 20,2$	$73,8 \pm 19,7$
IV	$57,4 \pm 11,6$	$80,4 \pm 6,9$
V	$83,6 \pm 8,4$	$97,2 \pm 12,5$

Efek antihiperqlikemi dari ekstrak etanol daun sirsak disebabkan karena daun sirsak mengandung beberapa senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Mekanisme flavonoid dalam menurunkan kadar glukosa darah secara umum adalah dengan meningkatkan toleransi glukosa dan menghambat aktivitas transporter glukosa dari usus sehingga dapat menurunkan glukosa darah dengan mekanisme kerja yaitu merangsang sel  $\beta$  pankreas untuk melepaskan lebih banyak insulin, karena penggunaan glukosa perifer dapat ditingkatkan melalui otot rangka dan melalui rangsangan sel  $\beta$  (Ramulu dan Goverdhan 2012).

Efek antidiabetik flavonoid golongan flavon juga telah dibuktikan melalui penelitian pada tikus, disimpulkan bahwa flavon dapat memodulasi metabolisme lipid, glukosa abnormal, memperbaiki resistensi insulin perifer dan mengurangi komplikasi diabetes yang disebabkan oleh abnormalitas

profil lipid dan resistensi insulin (Zhao *et al.* 2007).

Saponin memiliki efek antidiabetes karena mekanisme kerja menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase yaitu enzim yang bertanggung jawab pada perubahan karbohidrat menjadi glukosa (Makalalag *et al.* 2013).

Alkaloid berperan dalam proses penyerapan glukosa yang relatif tinggi di  $\beta$ -TC6 dan sel C2C12. Pada dosis rendah, alkaloid ini menunjukkan potensi antioksidan yang baik dengan mengurangi kerusakan oksidatif karena induksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pada sel  $\beta$ -

TC6. Alkaloid juga dapat berfungsi sebagai "sensitizer insulin" dalam pengelolaan diabetes tipe 2 (Soon *et al.* 2013).

Tanin mempunyai aktivitas penurunan kadar glukosa darah yaitu dengan meningkatkan glikogenesis. Selain itu, tanin juga berfungsi sebagai adstringen atau pengkhelet yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga mengurangi penyerapan sari makanan dan menghambat asupan gula sehingga laju peningkatan gula darah tidak terlalu tinggi (Meidiana & Widjanarko 2014).

**Tabel 3.** Rata-rata kadar glukosa (mg/dL) ekstrak etanol daun sirsak pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.

Kelompok	Kadar glukosa (mg/dL) dalam satuan waktu (hari)			
	T0	T1	T7	T14
I (Negarif)	114,2 ± 3,9	223,4 ± 9,7	223,0 ± 9,7	225,2 ± 9,3
II (Positif)	112,4 ± 7,3	205,4 ± 11,7	150,2 ± 23,3	116,4 ± 13,9
III (2,8 mg/BB)	113,4 ± 17,5	209,0 ± 18,5	154,0 ± 9,7	135,0 ± 4,7
IV (2,8 mg/BB)	113,8 ± 8,1	203,2 ± 1,0	145,8 ± 12,0	122,8 ± 9,8
V (2,8 mg/BB)	113,8 ± 8,2	205,8 ± 12,2	123,4 ± 10,4	108,6 ± 8,7

Berdasarkan data pada Tabel 3. semakin besar dosis ekstrak etanol daun sirsak, maka semakin besar efek antidiabetes pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. Efek penurunan kadar gula darah yang berbeda pada tiap dosis kemungkinan dipengaruhi oleh jumlah kandungan kimia yang berbeda pada tiap dosis pemberian.

Tidak ada toksisitas yang signifikan pada ekstrak daun sirsak yang diamati pada jaringan hewan dengan dosis rendah dan dosis sedang, tetapi pada dosis yang lebih tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal. Oleh karena itu ekstrak daun sirsak disarankan sebagai antidiabetes karena dapat menurunkan kadar glukosa plasma dan memberikan efek positif terhadap resiko penyakit kardiovaskular (Kedari dan Ayesha, 2014). Menurut Arthur (2011) dalam penelitiannya yang diamati pada dosis 100, 1000, 2500 dan 5000 mg, hasil menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek antihyperglikemi dan antihyperlipidemi pada dosis rendah, namun pada dosis yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan memberikan efek negatif pada fungsi rahim. Jadi untuk penggunaan jangka panjang, fungsi ginjal harus dipantau sambil menghindari

penggunaan selama kehamilan. Pada penelitian ini dosis yang digunakan masih dalam kategori dosis rendah yaitu 2,8 mg/20 g BB mencit, 4,8 mg/20 g BB mencit dan 5,6 mg/20 g BB mencit, artinya ekstrak etanol daun sirsak dapat memberikan efek antihyperglikemi pada mencit jantan yang diinduksi aloksan.

Kelemahan dalam penelitian ini adalah dalam pengelompokkan hewan uji, sehingga data T1 rata-rata kadar glukosa darah yang dihasilkan tidak seragam. Pada penelitian selanjutnya disarankan agar pengelompokkan hewan uji dilakukan setelah induksi aloksan dan dikelompokkan sehingga data T1 rata-rata kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok menjadi seragam.

## V. KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun sirsak pada dosis 4,2 mg/20 g BB mencit merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan karena memiliki efek penurunan yang sebanding dengan glibenklamid.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arthur FKN, Woode E, Terlabi EO, Larbie C. 2011. Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona Muricata* (Linn.) aqueous extract in animals. *European Journal of Experimental Biology* 1:115-124.
- Djauhariya, Endjo and Hernani. 2004. *Gulma Berkhasiat Obat*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Kedari TS and Ayesha AK. 2013. Guyabano (*Annona muricata*): a review of its traditional uses phytochemistry and pharmacology. *American Journal of Research Communication* 2:247-268.
- Makalalag IW, Wullur A, Wiyono WE. 2013. Uji ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* Steen.) terhadap kadar gula darah pada tikus putih jantan galur wistar (*Ratus novergicus*) yang diinduksi sukrosa. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 1:28-34.
- Meidiana O and Widjanarko SB. 2014. Uji efek ekstrak air daun pandan wangi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi tikus diabetes mellitus. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* 2:16-27.
- Nilufer S and Mustafa A. 2006. Antidiabetic and antioxidant effects of *Vitis vinifera* L. leaves in streptozotocin-diabetic rats. *Turkish J. Pharm* 3:7-18.
- Ramulu J and Goverdhan P. 2012. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocinnicotinamide induced type 2 diabetic rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4:251-256.
- Soegondo, S. Soewondo, P. and Subekti, I. 2009. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Soon *et al.* 2013. Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) g. don. *Molecules* 18:9770-9784.
- Stephen OA and Ezekiel ACM. 2006. Morphological changes and hypoglycemic effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on pancreatic  $\beta$ -cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *African Journal of Biomedical Research* 9:173-187.
- Vijayameena C, Subhashini G, Loganayagi M, Ramesh B. 2013. Phytochemical screening and assessment of antibacterial activity for the bioactive compounds in *Annona muricata*. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 2:1-8.
- Wakhidatul L. 2013. Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) gugur [Skripsi]. Yogyakarta: Gadjah Mada University.
- Zhao R *et al.* 2007. Anti DM tipe 2 activity of flavone from *Ipomoea batatas* leaf in non insulin dependent DM tipe 2 rats. *Int J Food Sci Tech* 42: 80-5.