

ANTIDIABETIC POTENTIAL OF SOURSOP LEAF EXTRACT (*Annona muricata* L.) AS A TREATMENT FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Annisa Ratya

Faculty of Medicine, Universitas Lampung

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a disease or chronic metabolic syndrome that marked by high level blood glucose with insulin insufficiency. Indonesia has been the 4th largest diabetics in the world. The therapy of DM is oral antidiabetic, including expensive drugs with some side effects, so that herbal medicine begins to attract the attention. One of the herbal medicine that has been used as antidiabetic is soursop (*Annona muricata* L.), especially the leaf, because it become the most widely used plants as antidiabetic herbal. One of active compounds in soursop leaf that used as antidiabetic is tannin that can be hydrolyzed to gallotanin and ellagitanin which has insulin-like compound, and flavonoids, especially quercenin, to stimulate pancreatic insulin secretion and repair the damage of β cells pancreas. Besides that both tannins and flavonoids are inhibitors of the α -glucosidase enzyme. The soursop leaf extract can be used as an alternative treatment for type 2 DM. [J Agromed Unila 2014; 1(1):61-6]

Keywords: quercenin, soursop leaf, tannin, type 2 diabetes mellitus

Abstrak

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan suatu gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein akibat terjadinya insufisiensi fungsi insulin. Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita diabetes ke-4 terbanyak di dunia. Penatalaksanaan DM sendiri yaitu dengan antidiabetik oral yang tergolong obat yang cukup mahal dengan beberapa efek samping dan harus terus menerus digunakan, sehingga tanaman herbal mulai menarik perhatian. Salah satu tanaman yang telah digunakan sebagai antidiabetes adalah sirsak (*Annona muricata* L.), terutama bagian daun sirsak. Senyawa aktif dalam daun sirsak yang berfungsi sebagai antidiabetes yaitu tanin yang dapat terhidrolisis terbagi menjadi gallotanin dan ellagitanin yang memiliki sifat yang mirip dengan hormon insulin, dan flavonoid, khususnya quercenin, yang akan menstimulasi sekresi insulin dan memperbaiki kerusakan pada sel β pankreas. Selain itu keduanya merupakan inhibitor enzim α -glukosidase. Ekstrak daun sirsak dapat dijadikan alternatif pengobatan DM tipe 2. [J Agromed Unila 2014; 1(1):61-6]

Kata kunci: daun sirsak, diabetes mellitus tipe 2, quercenin, tanin

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan berbagai etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein akibat terjadinya insufisiensi fungsi insulin. Penyakit ini dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup penderitanya dan peningkatan morbiditas dan mortalitas sehingga penyakit ini akan memicu krisis kesehatan terbesar pada abad ke-21.¹

Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita diabetes ke-4 terbanyak di dunia setelah Cina, India, dan Amerika Serikat. Prevalensi DM di Indonesia meningkat dari 1,5% sampai dengan 2,3%. Peningkatan terbesar akan terjadi pada tahun 2030 sebanyak 21,3 juta penderita diabetes.²

Penatalaksanaan DM yaitu antidiabetik oral banyak ditemukan di apotek dan biasanya tergolong obat yang masih cukup mahal dengan beberapa efek samping dan harus terus menerus digunakan, hingga bagi yang

tidak mampu sulit memperolehnya. Di samping itu di daerah yang tidak mempunyai apotek, obat untuk penyakit ini sulit ditemukan.³ Untuk itu perlu dicari obat alternatif, sehingga tanaman herbal mulai menarik perhatian.

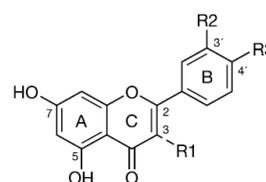
Salah satu tanaman yang telah digunakan secara empiris sebagai antidiabetik adalah sirsak (*Annona muricata* L.) terutama bagian daun sirsak. Hal ini berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder pada sirsak seperti alkaloid, tanin dan flavonoid.⁴ Menurut penelitian yang dilakukan Adhitha di Depok, daun sirsak menjadi tanaman yang paling banyak digunakan responden sebagai antidiabetes herbal.⁵

- **Potensi flavonoid dan tanin pada daun sirsak sebagai agen hipoglikemik**

Aktifitas antidiabetes sendiri terdapat pada flavonoid di tanaman herbal. Beberapa penelitian telah menjelaskan bahwa tanin dan beberapa komponen polifenol, flavonoid, saponin, dan lainnya mempengaruhi hipoglikemik, antiinflamasi, hipotensi dan farmakologi lainnya. *Annona muricata* diketahui mengandung asam ellagik, tanin, flavonoid, komponen polifenol, β -sistosterol dan katekin, tetapi hanya komponen khusus seperti kumarin dan flavonoid yang dapat memperbaiki jaringan pankreas pada penderita DM.^{6,7}

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nawwar, daun sirsak memiliki senyawa turunan flavonoid yaitu *quercetin*. Penelitian lain secara lebih spesifik menyebutkan bahwa senyawa *quercetin* memiliki potensi

sebagai agen hipoglikemik. Karena *quercetin* dan *chrysin* yang merupakan bagian dari flavonoid pada dosis tinggi dapat mencegah peningkatan nilai glukosa darah, yang mungkin menstimulasi sel β untuk menghasilkan lebih banyak insulin.⁸⁻¹¹



Flavonoid	Substituents		
	R1	R2	R3
Quercetin	OH	OH	OH
Chrysin	H	H	H

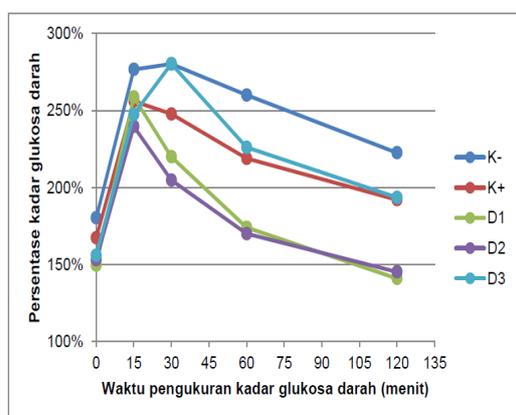
Gambar 1. Struktur flavonoid

Tanin yang dapat terhidrolisis terbagi menjadi gallotanin dan ellagitanin. Gallotanin dapat meningkatkan ambilan glukosa sekaligus menghambat adipogenesis. Turunan ellagitanin di sisi lain, yaitu *lagerstroemin*, *flosin B*, dan *reginin A* memiliki sifat yang mirip dengan hormon insulin (*insulin-like compound*). Tiga senyawa tersebut mampu meningkatkan aktivitas transport glukosa ke dalam sel adiposa secara in-vitro.¹²

Annona muricata memiliki peranan penting dalam pengurangan stres oksidatif pada pankreas di tikus yang sudah diinduksi diabetes, yang mana telah dikonfirmasi dengan adanya peningkatan area imunoreaktif insulin sel β dan proteksi dari degenerasi sel β .⁴

Penelitian Asmonie menjelaskan perbandingan glukosa darah dengan waktu (dilihat pada gambar 2).¹³ Pada penelitian tersebut hewan coba dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, masing-masing 5 ekor tikus tiap kelompok. Kelompok uji yaitu terdiri dari kontrol negatif (akuades), kontrol

positif (metformin), infusa daun sirsak dosis 1 (25,2 mg/kgBB), dosis 2 (50,4 mg/kgBB) dan dosis 3 (100,8 mg/kgBB). Proses adaptasi dilakukan selama 24–26 hari. Perubahan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok kontrol negatif lebih banyak merupakan hasil respon fisiologis tubuh terhadap peningkatan asupan glukosa. Setelah pemberian glukosa, kadar glukosa akan meningkat pada awalnya namun akan kembali ke keadaan semula dalam waktu 2 jam.¹⁴



Gambar 2. Perbandingan glukosa darah dengan waktu

Hiperglikemia, secara fisiologis akan menyebabkan tubuh mensekresikan insulin oleh sel beta pankreas. Sekresi insulin yang terjadi setelah makan memiliki dua fase, yang disebut sebagai pola bifasik insulin. Adanya glukosa dalam darah akan mengakibatkan pelepasan insulin dalam 3-10 menit pertama yang diikuti oleh pelepasan insulin fase kedua setelah 20 menit yang meningkat dan bertahan selama masih terjadi kondisi hiperglikemia. Sekresi insulin fase kedua memiliki onset kerja yang lambat.¹⁵

Pelepasan insulin oleh sel β pankreas melalui transpor glukosa ke dalam sel β melalui GLUT 2 (glucose transporter 2). Glukosa yang telah

masuk kemudian melalui proses glikolisis untuk menghasilkan ATP (adenosinetriphosphate) yang kemudian menghambat *ATP-sensitive K⁺ channel*. Inhibisi kanal ini menyebabkan depolarisasi membran yang membuka *voltage-dependent calcium channels* sehingga terjadi influks kalsium dan stimulasi pelepasan insulin. Insulin yang dilepaskan kemudian masuk kedalam sirkulasi dan berikatan dengan reseptor insulin. Insulin yang berikatan dengan reseptor insulin akan meningkatkan aktivitas tirosin kinase, yang akan mengalami autofosforilasi serta memfosforilasi protein lain (substrat reseptor). Protein adaptor yang nantinya akan melanjutkan sinyal kaskade lebih jauh akan berikatan dengan substrat ini. Protein adaptor seperti Grb-2 (*Growth receptor binding protein 2*) dan SOS ("*son of sevenless*") akan berikatan dengan IRS (*insulin-receptor substrate*) yang terfosforilasi, dan mengaktifasi protein Ras (yang nantinya akan mengaktifkan protein kinase Raf). Raf akan memulai proses kaskade fosforilasi melalui MEK (MAP kinase and ERK kinase) yang juga disebut sebagai MAPK (*mitogen-activated proteinkinase*) untuk memfosforilasi faktor transkripsi di nukleus.¹

Protein adaptor selain Grb-2 juga dapat berikatan dengan IRS terfosforilasi, namun protein ini membutuhkan aktivitas *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K) dan pada membran akan memfosforilasi fosfolipid. Produk yang terbentuk dari proses ini akan berikatan dengan protein kinase PDK-1 (*phosphoinositide-dependent kinase-1*), yang akan mengaktifasi PK-B (protein kinase B). PK-B akan mengakibatkan pelepasan

vesikel yang berisi GLUT 4 dengan membran. Hal ini akan mengakibatkan translokasi GLUT 4 sehingga meningkatkan ambilan glukosa ke dalam jaringan otot dan jaringan adiposa. Selain itu, PK-B juga menghambat aktivitas GSK-3 (*glycogen synthase kinase 3*). GSK-3 yang dihambat menyebabkan *glycogen synthase* tetap aktif, sehingga terjadi proses glikogenesis. PI3K selain menyebabkan translokasi GLUT 4 juga akan mengaktifkan *phosphodiesterase* (PDE). Enzim ini berfungsi mengubah cAMP (cyclic adenosine monophosphate) menjadi AMP (*adenosine monophosphate*). Kadar cAMP yang rendah akan menginaktivasi PK-A (protein kinase-A). PK-A adalah enzim yang berperan dalam glikogenolisis yakni mengaktifasi *glycogen phosphorilase* yang bertanggung jawab dalam memecah glikogen menjadi glukosa 1 fosfat. Selain itu PK-A juga dapat menghambat kerja PP (*protein phosphatase*) yang berperan dalam aktivasi enzim *glycogen synthase*. Hal ini secara keseluruhan akan menyebabkan terjadinya glikogenesis dan menghambat glikogenolisis di hati.¹⁶

Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi pada kelompok kontrol positif relatif lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini diakibatkan oleh adanya metformin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat produksi glukosa dan menstimulasi proses transpor glukosa ke dalam sel otot.¹⁷ Tanin mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan ambilan glukosa dari ke dalam jaringan otot dan jaringan adiposa melalui aktivasi MAPK dan PI3K.¹⁸

● Mekanisme kerja senyawa aktif daun sirsak sebagai agen hipoglikemik

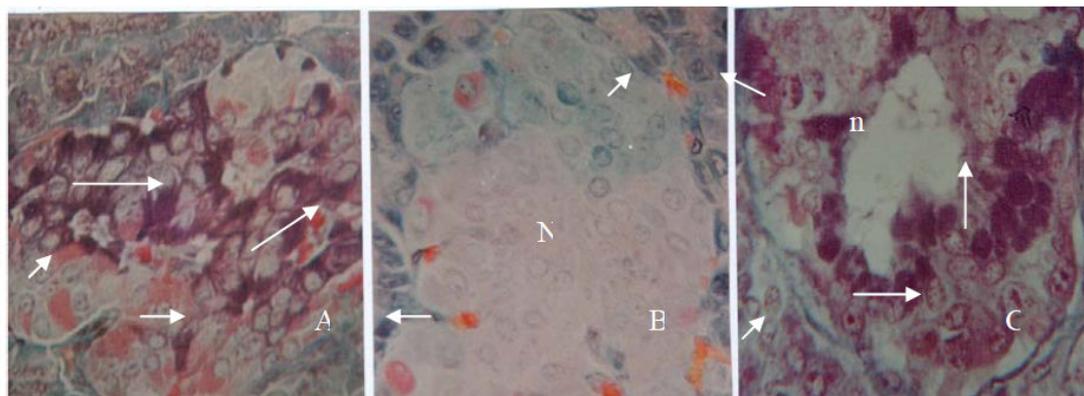
Flavonoid memiliki efek hipoglikemik dengan beberapa mekanisme yaitu dengan menghambat absorpsi glukosa, meningkatkan toleransi glukosa, merangsang pelepasan insulin atau bertindak seperti insulin, meningkatkan ambilan glukosa oleh jaringan perifer serta mengatur enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme karbohidrat. Penelitian secara in-vitro juga menunjukkan bahwa *quercetin* yang merupakan bagian dari flavonoid berpotensi sebagai inhibitor transpor glukosa oleh intestinal GLUT2 dan GLUT5 yang bertanggung jawab pada absorpsi glukosa di dalam usus halus. Hal inilah yang menyebabkan *quercetin* dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah pada tikus.¹⁰

Senyawa aktif yang berkhasiat antidiabetes pada ekstrak daun sirsak adalah flavonoid, tanin, dan alkaloid. Adanya senyawa dari ekstrak daun sirsak yang mampu menjadi agen antidiabetes dengan menjadi inhibitor enzim α -glukosidase. Terhambatnya aktivitas enzim ini menyebabkan berkurangnya glukosa yang diserap oleh usus sehingga berkurang pula glukosa yang masuk ke dalam aliran darah. Peristiwa ini dapat menurunkan keadaan hiperglikemia. Keadaan ini tidak berbeda nyata dengan inhibisi oleh akar bosa 1% sebagai kontrol positif.³

Pada pewarnaan *adelhid fusin trichrome* jaringan pankreas menunjukkan histologi dari sel pankreas yang normal ada di grup kontrol (gambar 3A). Secara histologi, pada tikus yang diabetes tanpa perlakuan

ditemukan jaringan pankreas dengan degranulasi sel β yang luas, penurunan kepadatan selular, jarak yang tidak tegas antara endokrin dan eksokrin, juga terdapat perubahan degeneratif, nekrosis, dan penciutan pulau

Langerhans (gambar 3B). Pada tikus diabet dengan perlakuan *Annona muricata* terdapat peningkatan dengan jarak sel yang berubah di pulau Langerhans, dan peningkatan granulasi (gambar 3C).⁷



Gambar 3A-C. Gambaran sel pankreas

Kemungkinan patogenesis diabetes dan komplikasinya adalah stress oksidatif sehingga terjadi hiperglikemia yang mengurangi aktivitas antioksidan dan menghasilkan radikal bebas dengan meningkatnya peroksidase dan stress oksidatif, sehingga mekanisme aksi hipoglikemik pada ekstrak *Annona muricata* yaitu dengan efek insulin, meningkatkan sekresi insulin di pankreas dari sel beta pulau Langerhans atau mengeluarkannya dari ikatan insulin. Bagaimana pun, *Annona muricata* menunjukkan aktivitas antioksidan yang dapat mencegah kerusakan oksidasi pankreas.⁷

Penelitian Adeyemi juga menunjukkan adanya penurunan glukosa darah yang signifikan pada tikus yang diabetes dengan perlakuan *A. muricata*. Selain itu administrasi secara intraperitoneal ekstrak *A. muricata* 100mg/kg per harinya selama 15 hari dapat meningkatkan berat badan hewan yang diabetes sekaligus

menurunkan asupan rasa ingin makan atau minum. Hal tersebut merupakan hasil dari kontrol glikemik yang diproduksi oleh ekstrak *A. muricata*.¹⁹

Simpulan

Flavonoid khususnya *quercetin* dan tanin termasuk kandungan dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang merupakan zat yang berpotensi sebagai antidiabetes. *Quercetin* bekerja dalam tubuh manusia terutama di jaringan pankreas yang akan menstimulasi sekresi insulin, memperbaiki kerusakan pada sel β dan inhibitor enzim α -glukosidase. Sementara tanin meningkatkan ambilan glukosa melalui aktivasi MAPK dan PI3K. Oleh karena itu, ekstrak daun sirsak berpotensi sebagai antidiabetes.

Daftar Pustaka

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's principle of internal medicine. Edisi ke-17. New York: McGraw-Hill Companies; 2008. hlm. 2275-304.

2. Kusniyah Y, Nursiswati, Rahayu U. Hubungan tingkat self care dengan tingkat HbA1C pada klien diabetes melitus tipe 2 di poliklinik endokrin RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung [internet]. Bandung: Unpad; 2011 [disitasi 2014 April 8]. Tersedia dari: http://pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2011/06/hubungan_tingkat_self_care_dengan_tingkat_hba1c.pdf.
3. Purwatresna E. Aktivitas antidiabetes ekstrak air dan etanol daun sirsak secara in vitro melalui inhibisi enzim α -glukosidase [skripsi]. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Insitut Pertanian Bogor; 2012. hlm. 1-13.
4. Malviya N, Jain S, Malviya S. Antidiabetic potential of medicinal plants. *Acta Pol Pharm Drug Res.* 2010; 67:113-8.
5. Adhitia. Efek perseptif penggunaan antidiabetes herbal bersamaan dengan penggunaan obat antidiabetes oral pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Puskesmas Kotamadya Depok [skripsi]. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia; 2012. hlm. 43.
6. Boddupallo A, Kumanan R, Elumalai A, Eswaralah MC, Veldi N, Pendem N. A twelve-monthly review on anti-diabetic plants. *IRJP.* 2012; 3(1):77-80.
7. Adewole SO, Ojewole JA. Immunohistochemical and biochemical effects of *Annona muricata* linn (annonaceae) leaf aqueous extract on pancreatic β -cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Pharmacologyonline* [Internet]. 2006 [disitasi 2014 April 8]; 2:335-55. Tersedia dari: <http://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2006/vol2/27.Adewole.pdf>
8. Lukačínová A, Mojžiš R, Beňáčka, Keller J, Maguth T, Kurila P, et al. Preventive effects of flavonoids on alloxan-induced diabetes mellitus in rats. *ACTA VET BRNO.* 2008; 77:175-82.
9. Nawwar M, Ayoub N, Hussein S, Hashim A, El-Shawary R, Wende K, et al. A flavonol triglycoside and investigation of the antioxidant and cell stimulating activities of *Annona muricata* linn. *Arch Pharm Res.* 2012; 35(5):761-7.
10. Wulandari CE. Pengaruh pemberian ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus wistar dengan hiperglikemia [karya tulis ilmiah]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2010. hlm. 2-12.
11. Jadhav R, Puchchakayala G. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Int J Pharm Sci.* 2012; 4(2):251-6.
12. Hernawan UE, Sutarno, Setyawan AD. Aktifitas hipoglikemik dan hipolipidemik ekstrak air daun bungur (*Lagerstroemia speciosa*[L.] Pers.) terhadap Tikus Diabetik. *Biofarmasi.* 2004; 2(1):15-23.
13. Asmonie C. Efek infusa daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang dibebani glukosa [naskah publikasi]. Pontianak: Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura; 2013. hlm. 8-9.
14. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit volume 2.* Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2006. hlm.1259-70.
15. Merentek E. Resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2. *Cermin Dunia Kedokteran.* 2006; 150:38-41.
16. Koolman J, Roehm KH. *Color atlas of biochemistry.* Edisi ke-2. New York: Georg Thieme Verlag; 2005. hlm. 150-60, 310.
17. Suherman SK. *Farmakologi dan terapi.* Edisi ke-5. Jakarta : FK UI; 2009. hlm. 481-95.
18. Kumari M, Jain S. Tannins: an antinutrient with positive effect to manage diabetes. *Res J Recent Sci.* 2012; 1(12):70–3.
19. Adeyemi DO, Komolafe OA, Adewole OS, Obuotor EM, Adenow TK. Anti hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn). *Afr. J. Trad. CAM.* 2009; 6(1):62-9.