

Review Artikel

Mekanisme Aktivitas Anti-Diabetes Dari Kandungan Senyawa Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*): *Systematic Review*

Ni Kadek Yunia Pratiwi^{1*}, I Wayan Martadi Santika²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
Yuniapratwi73@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
martadisantika@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Diabetes mellitus adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan kadar gula yang melebihi batas normal. Prevalensi diabetes pada tahun 2021 adalah 537 juta orang dan diperkirakan akan meningkat sebesar 10,2 % pada tahun 2030 dan 10,9 % pada tahun 2045. Tanaman Kersen (*Muntingia calabura L.*) menjadi salah satu tanaman herbal yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus. Penulisan *systematic review* ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme aktivitas antidiabetes dari kandungan senyawa pada tanaman kersen. Pencarian literatur dilakukan menggunakan *search engine* seperti PubMed, Cochrane Library, dan Google Scholar. Penilaian terhadap literature menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Review dan Meta-Analyses* (PRISMA), artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis dan dikaji secara utuh, dan disajikan dalam bentuk *systematic review*. Setelah menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak 21 artikel penelitian yang memenuhi syarat ditinjau lebih lanjut. Hasil review artikel didapatkan bahwa kandungan utama yang berperan sebagai agen antidiabetes yaitu flavonoid yang terkandung hampir di seluruh bagian tanaman kersen dan bekerja dengan menghambat absorpsi glukosa, meningkatkan sensitasi insulin, dan mengatur enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat. Kuersetin termasuk golongan flavonol yang melindungi sel β pankreas agar tetap bekerja dalam keadaan normal dan berperan menghambat enzim α -glucosidase serta menghambat transport glukosa oleh GLUT2. Sedangkan kandungan lainnya yaitu saponin dan tanin dapat menghambat penyerapan karbohidrat di usus. Dapat disimpulkan bahwa kandungan senyawa dari tanaman kersen efektif digunakan sebagai agen antidiabetes.

Kata Kunci– *antidiabetic*, diabetes mellitus, mekanisme kerja, *Muntingia calabura L.*

1. PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa diabetes mellitus telah menjadi ancaman serius kesehatan global. Berdasarkan prediksi WHO penderita diabetes mellitus tipe 2 akan meningkat dari 171 juta orang pada tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030 [3]. Indonesia menempati peringkat ke-4 di dunia dalam hal jumlah penderita diabetes mellitus setelah Negara Tiongkok, India, dan Amerika Serikat. Walaupun diabetes mellitus merupakan penyakit tidak menular, namun penyakit ini sering disebut sebagai *the silent killer* dikarenakan banyak orang dengan diabetes tidak mengetahui jika mereka menderita penyakit diabetes mellitus [1][2]. Penyakit diabetes mellitus dapat diklasifikasikan menjadi 2, yaitu diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kekurangan insulin, sedangkan diabetes tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin [4]. Resistensi insulin disebabkan oleh sel beta pankreas

yang tidak dapat memproduksi insulin. Insulin berperan dalam proses utilisasi glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada otot, lemak dan hepar pada keadaan normal. Namun pada pasien dengan DM tipe 2 yang mengalami resistensi insulin, menyebabkan proses utilisasi glukosa terganggu karena insulin tidak dapat berikatan dengan reseptor-reseptor di perifer sehingga menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah [3]. Kenaikan kadar glukosa darah dapat menyebabkan kerusakan serius pada tubuh manusia seperti penyakit stroke, jantung, kerusakan saraf, retinopati dan kerusakan ginjal, sehingga penderita diabetes harus segera mendapatkan pengobatan untuk mengontrol kadar glukosa darah yang tinggi.

Pengobatan diabetes mellitus bersifat menahun dan obat dikonsumsi seumur hidup. Obat diabetes seperti insulin dan beberapa obat antidiabetes oral harganya cukup mahal karena faktor penggunaannya dalam jangka waktu panjang. Selain itu, penggunaan obat antidiabetes dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti gangguan ginjal, faal hati, dan kelainan kardiovaskuler [5]. Berbagai upaya telah digunakan untuk menemukan obat antidiabetes yang harganya lebih murah serta terjangkau oleh masyarakat, salah satu upaya yang ditempuh yaitu melakukan penelitian mengenai senyawa alami dari tanaman obat tradisional untuk pengobatan diabetes mellitus. Beberapa senyawa alami telah terbukti memiliki manfaat dalam pengobatan diabetes mellitus. Seiring dengan tren *back to nature*, masyarakat mulai banyak memanfaatkan pengobatan alternative dari tanaman tradisional salah satunya adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.). Semua bagian dari tanaman kersen mulai dari kulit batang, buah hingga daun memiliki kandungan senyawa aktif sebagai antidiabetes. Tradisi pengobatan masyarakat Kuansing, telah lama menggunakan daun kersen telah sebagai obat tradisional untuk mengobati diabetes mellitus, dengan cara daun kersen direbus, lalu diminum. Menurut tradisi masyarakat Kuansing jumlah daun kersen yang direbus harus dalam hitungan bilangan ganjil yaitu pemakaian dalam jumlah 3 helai, 7 helai, 14 helai dan 21 helai [8]. Daun kersen dipercaya mengandung antioksidan seperti flavonoid, tanin, saponin, triterpen, dan polifenol [6]. Flavonoid dapat digunakan sebagai agen antidiabetes karena dapat mengatur metabolisme glukosa, profil lipid serta aktivitas enzim hati. Senyawa flavonoid dan saponin sebagai antioksidan dapat meningkatkan sekresi insulin yang diperlukan dalam metabolisme gula pada pasien diabetes mellitus. Sedangkan, kandungan aktif antidiabetes pada buah kersen digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah, adapun kandungannya yaitu asam askorbat, betakaroten, fiber, tiamin, riboflavin, dan niacin [7]. Senyawa aktif dalam tanaman kersen memiliki mekanisme kerja tersendiri sebagai antidiabetes dan perlu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut. Meskipun banyak penelitian yang menyelidiki mekanisme aktivitas anti diabetes dari tanaman kersen, tetapi dokumentasi yang komprehensif masih kurang. Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk memberikan gambaran umum tentang senyawa yang bertanggung jawab atas aktivitas antidiabetes dari tanaman kersen dan untuk mengetahui bagaimana mekanisme kerjanya. Tinjauan ini akan berfungsi sebagai basis data yang komprehensif, membantu peneliti lain dalam mengidentifikasi langkah-langkah selanjutnya untuk pengembangan nutraceutical dari tanaman kersen.

2. METODE

Pencarian Literatur

Pencarian literatur dilakukan dengan pendekatan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA). Pencarian literatur dalam tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menemukan artikel yang relevan tentang mekanisme aktivitas antidiabetes dari kandungan senyawa yang terdapat pada tanaman kersen. Pencarian literatur menggunakan database elektronik seperti PubMed, Cochrane Library, dan Google scholar. Kata-kata kunci yang digunakan meliputi (1) *antidiabetic*, (2) diabetes mellitus, (3) flavonoid, (4) mekanisme kerja, (5) *Muntingia calabura L.*

Kreteria Inklusi

Agar sebuah artikel dapat diikutsertakan dalam penelitian ini, kandungan senyawa antidiabetes dan mekanisme kerjanya harus tercakup dalam artikel penelitian yang didasarkan pada percobaan *in vivo* dan *in vitro*. Artikel yang dipilih ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia serta merupakan artikel terbitan 5 tahun terakhir serta harus mengevaluasi setidaknya hal-hal berikut: (1) *Muntingia calabura L.*, (2) Komponen kimia yang meliputi seluruh bagian tanaman kersen sebagai agen antidiabetes, (3) Jenis studi, dan (4) Mekanisme aktivitas antidiabetes.

Kreteria Eksklusi

Artikel yang tidak termasuk dalam tinjauan sistematis ini adalah artikel dalam bentuk tesis, disertasi, dan artikel *review*. Artikel dengan judul, abstrak, dan kata kunci yang tidak memenuhi kriteria inklusi, serta artikel yang berfokus pada penyakit lain.

Pemilihan studi

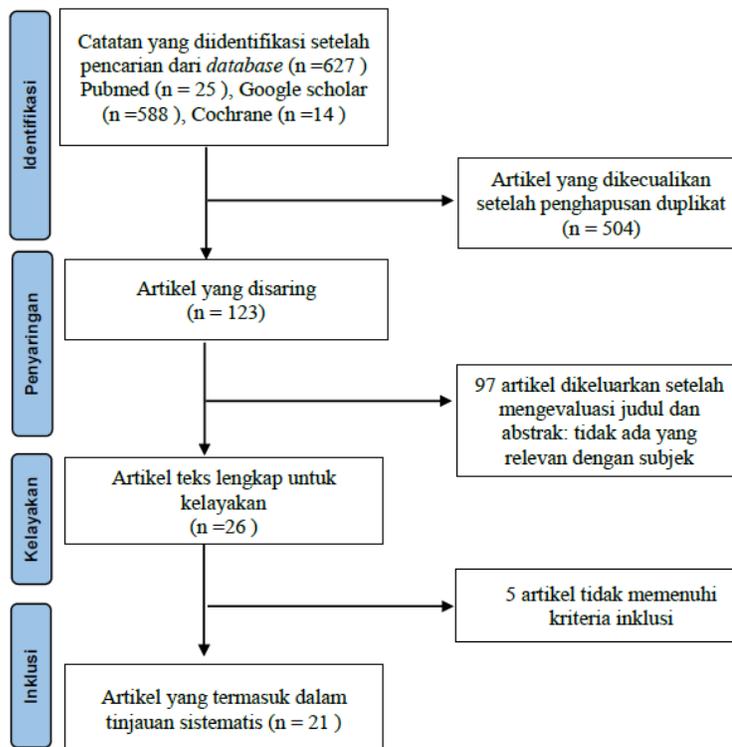
Artikel yang dipilih untuk disertakan dalam penulisan ini dikompilasi menggunakan *mendeley reference manager*.

Ekstraksi dan Manajemen Data

Artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dianalisis, data yang dikumpulkan meliputi (1) Sampel, (2) Senyawa bioaktif yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes, (3) Jenis studi, (4) Dosis, dan (5) Mekanisme aktivitas antidiabetes.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari pencarian literatur didapatkan sebanyak 627 artikel yang relevan dengan topik tersebut. Setelah menerapkan kriteria inklusi maka hanya 21 artikel penelitian yang digunakan dalam pembuatan *systematic review* ini.



Gambar 1. Bagan Alir Pencarian Literatur

Tabel 1. Studi Kandungan Senyawa Antidiabetes dan Mekanisme Kerja *Muntingia Calabura L.*

Sampel	Kandungan Senyawa Antidiabetes	Jenis Studi	Dosis	Mekanisme Aktivitas Antidiabetes	Pustaka
Ekstrak air daun kersen	Flavonoid, tanin, polifenol	<i>In vivo</i>	400 mg/kg BB	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah • Meregenerasi sel β pankreas • Meningkatkan sensitivitas insulin 	[9]
Ekstrak etanol daun kersen	-	<i>In vivo</i>	12 mg/20 g BB	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah mencit 	[10]
Ekstrak etanol daun kersen	-	<i>In vivo</i>	Konsentrasi 15% dan 89%	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah • Memperbaiki sel β 	[11]

(kombinasi dengan ekstrak daun binahong dan batang brotowali)				Pankreas	
Salep ekstrak etanol daun kersen	Flavonoid, triterpen, steroid, saponin, tanin	<i>In vivo</i>	Konsentrasi 30%, 40% dan 50%	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar gula darah • Menurunkan migrasi sel polimorfonuklear (PMN) 	[12]
Ekstrak etanol daun kersen	-	<i>In vivo</i>	450 mg/kg BB	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar gula darah 	[13]
Rebusan Daun Kersen	-	<i>In vivo</i>	Konsentrasi 15 %	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah 	[5]
Sari buah kersen	-	<i>In vivo</i>	Konsentrasi 15 % v/v, 30% v/v dan 60 % v/v	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah • Menghambat metabolisme karbohidrat 	[14]
Rebusan daun kersen	-	<i>In vivo</i>	27.12 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah 	[15]
Ekstrak etanol daun kersen	Flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid	<i>In vivo</i>	(60, 120, 200 dan 300) ppm	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah • Memperbaiki sel β pankreas • Meningkatkan Sensitivitas insulin 	[16]
Ekstrak buah kersen	-	<i>In vivo</i>	100 mg/kg BB	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar gula darah 	[17]
Infusa daun kersen	Flavonoid, saponin, fenolik,	<i>In vivo</i>	Konsentrasi 20%.	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah 	[8]
Rebusan daun kersen	Flavonoid, alkaloid, saponin, tanin	<i>In vivo</i>	Konsentrasi 5%, 10%, 15%, 20%, dan 25%	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah 	[18]
Ekstrak metanol daun	Alkaloid, tanin, polifenol	<i>In vitro</i>	100 μ g/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor α-amilase • Inhibitor α- 	[19]

kersen				<i>glukosidase</i>	
Ekstrak etanol daun kersen	Flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, polifenol, quinone	<i>In vivo</i>	100 mg/kg, 300 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah • Menghambat produksi glukosa di hati • Memperbaiki sel β pankreas 	[20]
Ekstrak etanol daun kersen	-	<i>In vivo</i>	500 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan kadar glukosa darah • Melindungi sel β pankreas • Meningkatkan produksi insulin 	[21]
Ekstrak daun kersen	-	<i>In vivo</i>	500 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Memperbaiki spesies oksigen reaktif • Memperbaiki kadar MDA pada tikus hiperglikemi 	[22]
Ekstrak etanol daun kersen	Flavonoid, saponin, tanin	<i>In vivo</i>	0,3 mg/g BB	• Meningkatkan kadar insulin dalam darah tikus	[23]
Ekstrak etanol daun kersen	-	<i>In vivo</i>	0,3 mg/g BB	• Peningkatan jumlah sel β pankreas	[24]
Ekstrak etanol kulit batang kersen	Alkaloid, flavonoid, tanin	<i>In vivo</i>	50 mg, 100 mg, 200 mg dan 400 mg	• Menurunkan kadar glukosa darah	[25]
Ekstrak etanol daun kersen	-	<i>In vivo</i>	300 mg/kg BW	• Menurunkan kadar glukosa darah	[26]
Ekstrak etanol 70 % daun kersen	Tanin, flavanoid, saponin dan tripenoid	<i>In vivo</i>	Konsentrasi 70 %	• Menurunkan kadar glukosa darah	[27]

3.1 Kandungan Senyawa Fitokimia Yang Terkandung Dalam Tanaman *Muntingia calabura* L. Sebagai agen anti diabetes

Flavonoid adalah senyawa utama yang terkandung hampir diseluruh bagian tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.). Senyawa flavonoid dapat digolongkan menjadi beberapa golongan yaitu flavonols, flavones, flavonones, isoflavon, dan katekin. Kuersetin yang merupakan golongan senyawa flavonols diduga memiliki aktifitas dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah [5]. Uji Identifikasi kandungan metabolit sekunder pada daun kersen menunjukkan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder yang berfungsi sebagai agen antidiabetes yaitu flavonoid, terpenoid, tanin, dan saponin. Kandungan senyawa antidiabetes tersebut bekerja dengan mekanisme tertentu dan dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah [27]. Senyawa lain yang terdapat dalam daun kersen adalah senyawa fenolik [23]. Ekstrak etanol daun kersen juga dilaporkan memiliki kandungan triterpenoid dan steroid yang berpotensi sebagai antidiabetes dengan menghambat enzim *α* glukosidase [16]. Sedangkan buah kersen memiliki kandungan asam askorbat, niasin, serat dan beta karoten yang berperan sebagai antidiabetes [13]. Bagian lainnya dari tanaman kersen yaitu kulit batang dilaporkan memiliki kandungan flavonoid, tanin dan alkaloid yang juga memiliki khasiat sebagai anti diabetes [25].

3.2 Mekanisme Aktivitas Antidiabetes dari Kandungan Senyawa Tanaman Kersen

Kadar glukosa darah yang berada diatas normal merupakan salah satu ciri dari penyakit diabetes mellitus. Kadar glukosa darah yang berada di atas normal dapat merusak pembuluh darah kecil di jantung sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke. WHO merekomendasikan penggunaan pengobatan alternative dari tanaman obat tradisional (herbal) untuk mencegah dan mengobati penyakit yang bersifat kronis. Salah satu tanaman yang berpotensi dalam pengobatan alternative diabetes mellitus adalah tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) karena memiliki kandungan antioksidan [27]. Berdasarkan suatu penelitian, air rebusan daun kersen dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus* L.), penurunan kadar gula sebesar 98 mg/dL didapatkan dengan mengkonsumsi air rebusan daun kersen dari 15 gram daun kersen dalam 100 mL air dengan konsentrasi 15%, penurunan kadar glukosa darah tersebut sebanding dengan penggunaan obat glibenklamid [5]. Sementara, pemberian ekstrak air daun kersen pada mencit dengan dosis 400 mg/Kg BB menunjukkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang sama dengan kelompok yang diberikan obat glibenklamid [9]. Penelitian lain melaporkan dengan pemberian 12 mg/20 g BB ekstrak etanol daun kersen pada mencit efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah mencit [10]. Penurunan kadar glukosa darah pada mencit dikarenakan adanya kandungan senyawa-senyawa dalam tanaman kersen yang bekerja dengan mekanismenya masing-masing sebagai agen antidiabetes. Mekanisme aktivitas antidiabetes dari kandungan senyawa kimia tanaman kersen sebagai berikut.

Meregenerasi sel β pancreas

Sel β pankreas yang tidak bekerja dengan baik menjadi salah satu penyebab diabetes mellitus. Sel β pankreas merupakan sel yang menghasilkan insulin. Pada sebuah penelitian, dengan pemberian ekstrak air daun kersen dengan dosis 400 mg/Kg BB pada mencit yang

diinduksi aloksan, menunjukkan adanya perbaikan pulau *Langerhans*, dari pengamatan histologi diamati semakin tinggi dosis ekstrak kersen yang diberikan maka semakin penuh pulau *Langerhans* [9]. Kemudian, pemberian ekstrak etanol daun kersen pada tikus hiperglikemik dengan dosis 450 ml/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah. Hal tersebut dikarenakan kandungan senyawa aktif dalam daun kersen dapat meningkatkan kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin, sehingga kadar glukosa darah menjadi normal [13]. Sementara kombinasi ekstrak etanol daun kersen, daun binahong dan batang brotowali memiliki kemampuan sebagai antidiabetes yang baik, ditandai dengan adanya penurunan glukosa darah mencit pada hari ke-14. Untuk menilai keberhasilan terapi, parameter yang diamati yaitu rata-rata luas pulau *Langerhans*, jumlah sel alfa, dan jumlah sel beta pada pulau-pulau *Langerhans* dalam satuan luas yang sama [11]. Penelitian pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang sebelumnya diinduksi dengan STZ-NA, kemudian diberikan perlakuan dengan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 0,3 mg/gBB dilaporkan dapat meningkatkan jumlah sel β pankreas [24].

Perbaikan sel β pankreas disebabkan karena kandungan senyawa dari tanaman kersen. Flavonoid mengandung antioksidan yang dapat merangsang sekresi insulin oleh sel beta pankreas, serta dapat mencegah kerusakan sel beta pankreas karena dapat diregenerasi oleh adanya kandungan flavonoid [24][28]. Kandungan antioksidan dalam flavonoid dapat menghambat *fosfodiesterase* yang menyebabkan meningkatnya kadar cAMP pada sel β pankreas, melalui jalur Ca tersebut dapat menstimulasi terjadinya sekresi insulin. Suatu penelitian melaporkan bahwa kuersetin dapat melindungi sel β pankreas dengan mengurangi stres oksidatif dan melindungi sel β pankreas pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. Peningkatan kadar insulin juga dapat disebabkan oleh efek stimulasi rutin, sehingga mempotensiasi sel β yang ada di pulau *Langerhans* pada tikus diabetes [21][22]. Pada kondisi hiperglikemia kronis, kandungan polifenol dalam tanaman kersen dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes yang dapat melindungi sel-sel pankreas terhadap efek berbahaya radikal bebas [20].

Meningkatkan sensitivitas insulin

Diabetes mellitus tipe 2 terjadi karena menurunnya sensitivitas reseptor insulin atau sering disebut dengan resistensi insulin. Sensitivitas insulin dapat dilihat dari nilai K_{ITT} , nilai K_{ITT} yang rendah mengindikasikan sensitivitas yang rendah. Pada sebuah penelitian, dengan pemberian ekstrak air daun kersen pada hewan coba yang mengalami resistensi insulin dengan dosis 400 mg/kg BB dapat meningkatkan sensitivitas insulin, hal tersebut dibuktikan dari peningkatan nilai K_{ITT} yang serupa dengan kelompok yang diberikan glibenklamid [9]. Peningkatan nilai K_{ITT} disebabkan oleh kandungan flavonoid pada daun kersen yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan mencegah kerusakan sel beta pankreas yang berfungsi untuk menghasilkan insulin [29].

Menghambat Penyerapan Karbohidrat

Pemberian ekstrak buah kersen dengan dosis 100 mg/kg BB efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah, berdasarkan analisis dengan ANOVA menunjukkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dengan nilai ($P < 0,05$) [17]. Berdasarkan analisis

menggunakan metode *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa pada mencit yang diinduksi dengan glukosa 20 % b/v, pemberian sari buah kersen dengan konsentrasi 30% v/v dan 60% v/v terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah yang tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna dengan kontrol positif ($p > 0,05$) [14]. Kandungan asam askorbat, betakaroten, fiber, tiamin, niacin dan riboflavine yang terkandung dalam buah kersen dapat menghambat penyerapan gula darah dari usus. Kandungan buah kersen juga dapat mempercepat proses dalam sistem pencernaan yang menyebabkan bahan karbohidrat yang berasal dari bahan makanan tidak terserap dalam jumlah yang banyak oleh usus, sehingga kadar glukosa darah mengalami penurunan [14]. Kandungan lainnya yang berperan yaitu saponin dan tanin. Penyerapan glukosa di usus dapat dihambat karena adanya kandungan saponin, terhambatnya penyerapan glukosa menyebabkan karbohidrat diserap dalam jumlah yang sedikit oleh usus. Kandungan lainnya yaitu tanin yang memiliki aktivitas sebagai astrigen yang dapat menghambat penyerapan sari makanan serta menghambat penyerapan gula sehingga kenaikan kadar glukosa darah tidak terlalu tinggi [25].

Pengaturan Metabolisme Karbohidrat

Penelitian mengenai uji *in vitro* ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 100 $\mu\text{g/ml}$ menunjukkan penghambatan α -amilase sebesar 61.9 ± 30.21 , sedangkan pemberian acarbose pada dosis yang sama menunjukkan aktivitas penghambatan α -amilase sebesar 71.29 [19]. Pemberian ekstrak metanol daun kersen menunjukkan aktivitas hipoglikemik yang signifikan pada konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$ jika dibandingkan dengan acarbose [19]. Penelitian lain menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kersen menunjukkan potensi sebagai antidiabetes yang ditunjukkan dengan kemampuan penghambatan enzim α glukosidase, namun potensi aktivitas antidiabetes daun kersen dan acarbose sebagai pembanding menunjukkan potensi yang berbeda dimana acarbose menunjukkan potensi yang lebih kuat dalam menghambat aktivitas enzim α -glukosidase [16].

Aktivitas antidiabetes disebabkan oleh adanya kandungan tanin yang memiliki efek signifikan terhadap penurunan aktivitas enzim α -amilase dan α -glukosidase. Kandungan senyawa tanin dapat membentuk kompleks dengan enzim tersebut, sehingga menghambat aktivitas enzim. Kandungan tanin dapat berikatan dengan residu asam amino yang terdapat pada enzim, yang dapat mengganggu interaksi enzim dengan substratnya. Selain itu, tanin juga dapat mengganggu struktur enzim dan menghambat aktivitasnya secara langsung [30]. Kandungan senyawa flavonoid juga dapat mencegah diabetes dengan cara menghambat enzim α -glukosidase yang berfungsi untuk memecah karbohidrat. Pengikatan residu asam amino pada permukaan enzim menyebabkan penurunan kemampuan penghambatan enzim α -glukosidase oleh asam fenolik dan flavonoid, pengikatan residu asam amino permukaan enzim dapat mengubah konformasi α -glukosidase, mendistorsi tempat aktif, dan menurunkan aktivitas enzim. Enzim α glikosidase yang dihambat menyebabkan penurunan penyerapan glukosa dan pada akhirnya dapat menurunkan kadar glukosa darah [29]. Senyawa kuersetin memiliki mekanisme kerja yaitu dapat menghambat enzim α -glukosidase serta melindungi dan menjaga agar sel β pankreas tetap bekerja dalam keadaan normal untuk memproduksi insulin [12]. Senyawa kuersetin bekerja

dengan menghambat pengangkutan glukosa oleh *Glucose Transporter 2* (GLUT2). GLUT2 terdapat pada membran usus dan merupakan salah satu protein transporter glukosa yang mengangkut glukosa dari saluran cerna untuk masuk ke peredaran darah. Sehingga, apabila enzim ini dihambat, maka dapat menurunkan jumlah glukosa yang masuk ke peredaran darah dan menurunkan kadar glukosa dalam darah. Kandungan lainnya terdapat pada daun kersen yaitu saponin yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan menghambat enzim α -glukosidase.

4. KESIMPULAN

Kandungan kimia dalam ekstrak daun kersen yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, fenolik, dan triterpenoid yang berperan sebagai agen antidiabetes dengan menurunkan kadar glukosa darah. Kandungan utama dari tanaman kersen yang hampir terdapat pada seluruh bagian tanaman adalah flavonoid. Flavonoid bekerja dengan menghambat absorpsi glukosa, merangsang pelepasan dan sensitasi dari insulin, serta mengatur enzim-enzim dalam metabolisme karbohidrat. Kuersetin termasuk golongan flavonol dapat menjaga sel β pankreas tetap bekerja dalam keadaan normal serta berperan untuk menghambat enzim α -glukosidase dan mampu menghambat transport glukosa oleh GLUT2. Saponin dan Tanin dapat menghambat penyerapan karbohidrat di usus. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kandungan senyawa dalam tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.) efektif sebagai agen antidiabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana yang telah memfasilitasi penulisan *systematic review* ini, serta kepada dosen pembimbing yang telah memberikan saran dan masukan dalam penulisan *systematic review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] A. A. Brilyana, H. H. Abbas, and N. U. Mahmud, "Efektivitas Air Rebusan Daun Kersen Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Sewaktu Penderita DM Tipe 2," *Wind. Public Heal. J.*, vol. 1, no. 6, pp. 732–742, Apr. 2021.
- [2] D. D. Wulansari and D. D. Wulandari, "Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik," *Media Pharmaceutica Indonesiana*, vol. 2, no. 1, pp. 41–47, Jun. 2018.
- [3] A. Damara, "Efektivitas Infusa Daun Kersen (*Muntingia calabura* Linn) Sebagai Antidiabetik," *J. Agromedicine*, vol. 5, no. 1, pp. 534–539, Jun. 2018.
- [4] W. Chen, P. Balan, and D. G. Popovich, "Review of ginseng anti-diabetic studies," *Molecules*, vol. 24, no. 24, pp. 1–16, Des. 2019, doi: 10.3390/molecules24244501.
- [5] H. A. T. Stevani, Hendra, Nurul Hidayah Base, "Efektifitas Rebusan Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus musculus*)," *Media Farmasi*, vol. 7, no. 1, pp. 1–5, Apr. 2016.
- [6] H. Busman, R. P. Lestari, E. Rosa, and A. Arifiyanto, "Kersen (*Muntingia calabura* L.)

- Ethanol Extract Repairs Pancreatic Cell Damage, Total Coliforms, and Lactic Acid Bacteria in Hyperglycemic Mice,” *J. Pure Appl Microbiol.*, vol. 16, no. 3, Jul. 2022, doi: 10.22207/JPAM.16.3.41.
- [7] A. Agustina and T. S. Bahri, “Pengaruh Pemberian *Muntingia Calabura* L. Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Dm Tipe II Di Aceh Besar,” *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Fakultas Keperawatan*, vol. 1, no. 1, pp. 1–5, Nov. 2016.
- [8] M. Febrina and S. F. Sari, “Pengaruh Pemberian Infusa Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L .) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih (*Mus Musculus*) Yang Diberi Beban Glukosa,” *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, vol. 8, no. 2, pp. 60–66, Des. 2019.
- [9] W. Aligita, E. Susilawati, S. Tinggi, and F. Bandung, “Antidiabetic Activities of *Muntingia Calabura* L. Leaves Water Extract in Type 2 Diabetes Mellitus Animal Models,” *Indonesian Biomedical J.*, vol. 10, no. 2, pp. 165–170, Ags. 2018, doi: 10.18585/inabj.v10i2.405.
- [10] D. Ahidin, R. Susilo, A. Kunaedi, and N. Ramadiyanti, “Uji Afektivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L .) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan,” *Journal of Pharmacopolium*, vol. 5, no. 3, pp. 230–235, Des. 2022.
- [11] N. Herni Kusriani, Elis Susilawati, Lytia Nurafipah, “Antidiabetic Activity of Combination of Binahong (*Anredera cordifolia* Ten. Steenis), Cherry (*Muntingia calabura* L.) and Brotowali (*Tinospora crispa* L.) Extracts,” *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 15, no. 2, pp. 75–80, Jun. 2021, doi: 10.4103/jpbs.JPBS.
- [12] G. Ivana, N. Ginting, A. Agung, G. Jayawardhita, and N. Sadra, Salep Ekstrak Daun Kersen Menurunkan Kadar Gula Darah dan Migrasi Sel Polimorfonuklear pada Mencit Hiperglikemi,” *Indonesia Medicus Veterinus*, vol. 10, no. 2, pp. 211–222, Mar. 2021, doi: 10.19087/imv.2021.10.2.211.
- [13] N. Andalia, M. N. Salim, and U. Balqis, “Decreasing Blood Glucose Levels Using *Muntingia calabura* L. Leaf Extract in Rats with Diabetes Mellitus,” *Biological Sciences Research*, vol. 12, no. 1, pp. 179–183, Jul. 2021.
- [14] F. F. T. dan R. Jumain, Asmawati1, “Efek Sari Buah Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Jantan,” *Media Farmasi*, vol. 15, no. 2, pp. 156–162, Okt. 2019.
- [15] I. Melina and S. Wagustina, “The Effect of *Muntingia calabura* (Kersen) Leaf Decoction as an Antidiabetic on Blood Sugar Levels Among Type II Diabetes Mellitus Patients,” *Journal of Applied Nutrition and Dietetic*, vol. 2, no. 1, pp. 52–57, Jun. 2022.
- [16] K. G. H. Sinaga, “In Vitro Anti-Diabetic Potential Extract Test of Seri (*Muntingia Calabura* L.) Leaves,” *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 8, no. 3, pp. 92–96, Des. 2020.
- [17] V. J. Pramono and R. Santoso, “Pengaruh Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura*) terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Streptozotocin (STZ),” *J. Sain Vet.*, vol. 32, no. 2, pp. 218–223, Jun. 2014.

- [18] B. L. A. Tukayo, D. R. Titihalawa, J. Farmasi, P. Kemenkes, J. Farmasi, and P. Kemenkes, "Rebusan Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Menurunkan Glukosa Darah Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)," vol. 10, no. 1, pp. 9–15, Jun. 2018.
- [19] G. Panneerselvam, N. Jothi Narendiran, S. Vasanth, G. Bupesh, K. Prabhu, and R. Krishnamurthy, "Phytochemical screening, invitro antidiabetic activity of *muntingia calabura* leaves extract on *alpha-amylase* and *alpha-glucosidase* enzymes," *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 1, pp. 1210–1213, Feb. 2020, doi: 10.26452/ijrps.v11i1.1960.
- [20] T. I. Solikhah and G. P. Solikhah, "Effect of *Muntingia calabura* L. Leaf Extract on blood glucose levels and body weight of alloxan-induced diabetic mice," *Pharmacogn. J.*, vol. 13, no. 6, pp. 1450–1455, Des. 2021, doi: 10.5530/PJ.2021.13.184.
- [21] S. Syahara, U. Harahap, and T. Widyawati, "Activity of *Muntingia calabura* Leaves Ethanolic Extract on Glucose and Insulin Blood Levels in Streptozotocin-induced Rat," *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 7, no. 4, pp. 8–11, Nov. 2019, doi: 10.22270/ajprd.v7i4.552.
- [22] N. A. Taslim, N. Sutisna, F. Nurkolis, F. R. Qhabibi, R. Kurniawan, and N. Mayulu, "Dietary supplementation of *Muntingia calabura* leaves ameliorates reactive oxygen species and malondialdehyde levels: clinical study on alloxan-induced hyperglycemic rats," *Clin. Nutr. Open Sci.*, vol. 48, no. 1, pp. 87–96, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.nutos.2023.03.004.
- [23] R. Azhar, M. F. Romdhoni, D. Karita, and Y. Bahar, "Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Peningkatan Kadar Insulin Tikus Putih Model Diabetes Mellitus Tipe 2 setelah Induksi STZ-NA," *Muhammadiyah J. Geriatr.*, vol. 3, no. 2, p. 46, Jun. 2022, doi: 10.24853/mujg.3.2.46-53.
- [24] S. M. Muthmainah S.P, M. F. Romdhoni, I. C. Ningrom, and Y. Annisa, "The Effect Of Kersen (*Muntingia calabura*) Extract On The Number Of Pancreatic Beta Cells: Experiment Study In Rat," *Herb-Medicine J. Terbit. Berk. Ilm. Herbal, Kedokt. dan Kesehat.*, vol. 5, no. 4, p. 17, Jan. 2023, doi: 10.30595/hmj.v5i4.16185.
- [25] E. N. Djuwarno, and W. S. Abdulkadir, "Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Kersen (*Muntingia calabura* L.) Sebagai Antidiabetes Pada Mencit Jantan," *Jambura J.*, vol. 4, no. 2, pp. 47–55, Des. 2022.
- [26] P. B. S. B. Nugroho, Adhy, Risnandya Primanagara, "Antidiabetic Effect Of Combined *Muntingia Calabura* L. Leaf Extract And Metformin On Rats," *Proc. Int. Conf. Appl. Sci. Heal.*, no. 4, pp. 110–119, Jan. 2019.
- [27] J. Djrami, N. Amelia, and P. Novita, "Uji Farmakologi Ekstrak Etanol 70% Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus musculus*)," *J. Pharmacopolium*, vol. 1, no. 1, pp. 1–17, Feb. 2022, doi: 10.36465/jop.v5i3.930.
- [28] D. C. Kurnia, "Pemanfaatan Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Dalam Penanganan Diabetes Mellitus," *BIMFI*, vol. 7, no. 1, pp. 17–25, Jun. 2020.
- [29] Herlina, "Antidiabetic Activity Test Of Ethanolic Seri Leave's (*Muntingia Calabura* L.)

- Ex-tract In Male Rats Induced,” *Sci. Technol. Indones.*, vol. 3, no. 1, pp. 7–13, Des. 2018,.doi: <http://doi.org/10.26554/sti.2018.3.1.7-13>
- [30] S. P. Fitrianiingsih, I. T. Maulana, R. Choesrina, D. Dwiputri, and R. Aprilliani, “Uji Aktivitas Penghambatan Alfa Amilase Ekstrak Daun *Tithonia Diveersifolia* Secara In Vitro,” *Pros. Semin. Nas. Penelit.*, vol. 6, no. 1, pp. 108–116, Sep.2016.