

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Produk alami, khususnya yang berasal dari tumbuhan telah membantu manusia dalam aspek kehidupan yang khususnya pengobatan. Tanaman memiliki potensi yang sangat tinggi untuk dikembangkan sebagai obat. Meski demikian, penggunaan obat-obatan alami juga harus memperhatikan keamanan, khasiat, dan mutu. Beberapa tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai obat sebagai antikanker diantaranya adalah tanaman dalam kelompok genus *Annona*. Genus *Annona* yang terdiri dari 119 spesies telah diteliti secara ekstensif dan terbukti memiliki beragam aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antiulcer, antidiare, dan antiparasit (Kusmardiyani *dkk.*, 2020). Tanaman tersebut juga memiliki senyawa aktif dalam menghambat atau mencegah sel kanker seperti sirsak. Senyawa metabolit sekunder tersebut bersifat antioksidan dan berperan penting dalam pengobatan kanker serta memiliki efek antioksidan dengan adanya senyawa fenol yaitu flavonoid dan asam fenolat (Kaur *et al.*, 2011).

Senyawa aktif dalam tanaman *Annona* merupakan salah satu solusi yang dapat diberikan untuk mengatasi masalah kanker yang menyerang sistem syaraf dan sistem organ manusia. Berbagai bagian tumbuhan jenis *Annona* memiliki sifat farmakologi yang sangat baik (Gesya *et al.*, 2019), karena potensinya dalam pencegahan dan pengobatan penyakit yang dimediasi radikal bersifat antioksidan. Spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS) memberikan oksidatif radikal yang berinteraksi dan merusak makromolekul seperti protein, lipid, dan DNA (Fang *et al.*, 2002; Iyas *et al.*, 1997). Kerusakan oksidatif untuk makromolekul ini telah terlibat dalam sejumlah proses patologis manusia seperti diabetes, paru disfungsi, aterosklerosis, dan penyakit saraf (Poprach *et al.*, 2017). Senyawa aktif adalah metabolit sekunder dari tanaman *Annona* terutama tiap bagian tanaman terkandung flavonoid, fenolik dan triterpenoid. Metabolit sekunder telah lama dimanfaatkan sebagai obat tradisional dan secara ilmiah telah terbukti memiliki efek farmakologi. Senyawa ini juga memiliki beragam manfaat terhadap kesehatan sehingga sangat berpotensi sebagai bahan baku untuk pengembangan obat baru (Banjarnahor *et al.*, 2014). Efek antioksidan tersebut disebabkan oleh

penangkapan radikal bebas melalui donor atom hidrogen dari gugus hidroksil flavonoid (Seyoum *et al.*, 2006). Beberapa penyakit seperti arterosklerosis, kanker, diabetes, parkinson, alzheimer, dan penurunan kekebalan tubuh telah diketahui dipengaruhi oleh radikal bebas dalam tubuh manusia (Seyoum *et al.*, 2006).

Flavonoid menjadi pusat fokus karena peranannya dalam pencegahan kanker dan pencegahan kardiovaskular. Metabolit sekunder dapat diperoleh dengan melakukan ekstraksi tanaman pada bagian-bagian tanaman (Oluyeye *et al.*, 2019). Sejak tahun 2005-2016 telah diselidiki bahwa dari 70 alkaloid tersebut memiliki 30% aktivitas biologis yang terkait dengan isolasi senyawa (Brandao *et al.*, 2017).

*Annona reticulata*, secara tradisional digunakan sebagai stimulan atau pereda nyeri. sifat biologisnya seperti antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antihelmintik, antipiretik, antihiperglikemik, analgesik, penyembuhan luka, antisickling, dan efek sitotoksik (Ngbolua *et al.*, 2018). Secara fitokimia sifat-sifat ini disebabkan oleh adanya senyawa-senyawa aktif seperti tanin, alkaloid, fenol, glikosida, flavonoid, dan steroid (Ngbolua *et al.*, 2018), yang peran sebagai pengobatan atau mencegah anti-kanker. Selanjutnya, tanaman *Annona squamosa* yang secara tradisional bagian daun dihancurkan dapat digunakan untuk aplikasi lokal pada abses dan bisul. Selain itu senyawa alkaloid, isomer hidroksil keton dari daun, asetogenin samaquasine, annonacin, annonastatin dan squamone dari biji serta asetogenin lainnya dari kulit batangnya merupakan senyawa aktif (Shing *et al.*, 2019), ekstrak daun mampu mengobati penyakit diabetes mellitus (Kaleem *et al.*, 2006). Ekstrak biji *Squamosa* dengan pelarut Aseton terbukti efisien dalam mengekstraksi flavonoid, sedangkan fenol paling baik diekstraksi dalam campuran kloroform dan metanol. Disamping itu, tanaman *Annona cherimolia Mill* juga memiliki senyawa bioaktif yang bersifat sebagai antioksidan (Jamkhande *et al.*, 2017). Serta memiliki aktivitas antikanker yang kuat terhadap H1299 (IC<sub>50</sub> = 9,96), CACO (IC<sub>50</sub> = 25,32), HEP2 (IC<sub>50</sub> = 26,13) dan PC3 (IC<sub>50</sub> = 26,66) (El-Darier S. M dan Abdelhady, E. F, 2017).

*Annona cherimolia Mill*, Secara tradisonal daunnya, digunakan dalam bentuk pengobatan tradisional teh atau infus tanpa bukti toksisitas. Analisis fitokimia menunjukkan senyawa fenolik jenis proanthocyanidins, dan mengidentifikasi 18 senyawa, baik flavonoid maupun alkaloid. Tentang biologis

aktivitas, didalam ekstrak mengandung senyawa aktif bersifat antioksidan yang berkorelasi dengan polifenol, dan aktivitas antiproliferatif terhadap garis sel HeLa dan HepG2 yang berkorelasi dengan alkaloid (Mannino *et al.*, 2020). Senyawa lain juga terkandung didalamnya yaitu acetogenin. Acetogenins pada daun *Annona cherimola* memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus* dengan diameter hambat masing-masing 14 mm dan 11 mm. *A. ambotay* juga memiliki aktivitas antibakteri dengan diameter masing-masing 10 mm dan 9 mm (Kusmardiyani *dkk.*, 2020). Serta tanaman *Annona hypoglauca*, secara fitokimia tanaman ini mengandung saponin, flavonoid, triterpenoid, dan tannin (Santos *et al.*, 2018). Fraksinasi bioguided menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dari ekstrak pulp dan annoreticuin-9-one memiliki potensi aktivitas antiproliferatif melawan kanker ovarium (GI50=6,4 lg/mL) [Volobuff *et al.*, 2019]. Selain itu, tanaman ini juga mengandung alkaloid. Namun dua senyawa alkaloid aporfin diantaranya adalah aktinodafnin dan isoboldin. Dalam uji sitotoksisitas, ekstrak kasar menunjukkan efek mematikan terhadap sel kanker payudara dan usus besar (Rinaldi *et al.*, 2016).

*Annona muricata L.* mengandung senyawa alkaloid yang diisolasi dari genus *annona* seperti liriodenine, anonaine, dan asimilobine menunjukkan sensitivitas terhadap *Staphylococcus epidermidis*. Alkaloid lain seperti (+) - Xylopine dan isococrymine menunjukkan aktivitas anti-kanker yang signifikan terhadap garis sel A549 dan K-562 (Nugraha *et al.*, 2019). Tanaman ini mengandung agen antikanker yang disebut acetogenins berperan penting dalam beberapa jenis kanker (Errayesa *dkk.*, 2020). Aktivitas biologis AGEs, dikenal sebagai antikanker awalnya dengan menghambat kompleks I mitokondria sel (mitokondria NADH: ubikuinon oksidoreduktase) (Zapra-Polo *et al.*, 1996). Fraksi petroleum eter daun dan kulit batang menunjukkan bahwa kemampuan pembersihan radikal bebas hidroksil yang lebih baik. Daging buah dan daunnya *Annona muricata* memiliki kemampuan antioksidan yang sangat kuat dibandingkan bagian lainnya dari tanaman (Agu, 2017). Selain itu, didalam daun *Annona muricata* terkandung senyawa yang disebut dengan acetogenin yang dapat membunuh sel-sel kanker dengan cara menghambat ATP yang menjadi sumber energi bagi pertumbuhan kanker. Senyawa fitokimia yang menjadi anggota acetogenin seperti

muricereacin dan murihexocin C memiliki kekuatan yang melebihi keefektifan dari obat kemoterapi (*adreamycin*) (Utari K *dkk.*, 2013), ekstrak metanol daun *annona* memiliki peran potensial sebagai antikanker terhadap galur sel kanker prostat PC-3 meskipun sangat kecil efek penghambatannya (Yulianti *dkk.*, 2014), dan ekstrak etanol daun *annona* memiliki efek antigenotoksik yang ditunjukkan dengan penurunan frekuensi mikronukleus sel epitel mukosa bukal tikus (Prihatiningsih, 2017). *Annona muricata* memiliki efek antiproliferatif pada sel BPH-1 dan mengurangi ukuran prostat kanker, kemungkinan melalui apoptosis (Asare *et al.*, 2014).

Berdasarkan studi literatur tersebut, penulis menyimpulkan bahwa sangat penting mencari sumber pustaka tentang senyawa yang berkontribusi terhadap efek bioaktif sebagai antikanker. Batasan review tesis yang dipelajari yaitu dengan mengulas artikel yang membahas fitokimia, sifat antioksidan dan antikanker genus *Annona*. Genus *Annona* secara uji fitokimia mengandung senyawa fenolik, triterpenoid, flavonoid, alkaloid, dan metabolit sekunder lainnya yang akan berperan sebagai inhibisi atau penghambat berbagai penyakit. Namun, penulis hanya membatasi pada senyawa metabolit sekunder yang aktif sebagai antioksidan dan antikanker sebagai sumber pedoman literatur bagi peneliti atau penulis.

## 1.2 Rumusan masalah

1. Senyawa metabolit sekunder apa saja yang terdapat didalam setiap bagian spesies *Annona* ?
2. Senyawa metabolit sekunder aktif apa saja yang terdapat pada setiap bagian spesies *Annona* mempunyai aktifitas antioksidan ?
3. Senyawa metabolit sekunder aktif apa saja yang terdapat pada setiap bagian spesies *Annona* yang memiliki sifat antikanker ?
4. Bagaimana hubungan struktur-aktif senyawa metabolit sekunder dengan aktifitas antikanker ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mereview senyawa metabolit sekunder apa saja yang terdapat didalam setiap bagian genus *Annona* ?
2. Mereview senyawa metabolit sekunder apa saja pada genus *Annona* yang memiliki aktifitas antioksidan ?

3. Mereview senyawa metabolit sekunder apa saja pada genus *Annona* yang memiliki aktifitas antikanker ?
4. Mereview bagaimana hubungan struktur-aktif senyawa metabolit sekunder genus *Annona* dengan aktifitas antikanker?

#### **1.4 Manfaat penelitian**

Melalui studi literatur ini, diharapkan dapat memberikan wawasan secara teori tentang terapan dalam mengembangkan dan memperkenalkan salah satu potensi sumber daya alam hayati yaitu tanaman yang tergolong genus *Annona* yang baik sebagai antioksidan dan antikanker.

