

**GENUS ANNONA : FITOKIMIA, AKTIFITAS ANTIOKSIDAN DAN  
ANTIANKER**

**TESIS**

**Oleh :**

**LUSI MADONA**

**NIM. 1720412024**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2021**

**GENUS *ANNONA* : FITOKIMIA, AKTIFITAS ANTIOKSIDAN, DAN  
ANTIANKER**

**LUSI MADONA  
NIM. 1720412024**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA  
FAKULTAS M ATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2021**

HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Tesis : Genus Annona : Fitokimia, Aktifitas Antioksidan, Dan Antikanker  
Nama Mahasiswa : Lusi Madona  
Nomor Pokok : 1720412024  
Program Studi : Magister Kimia

Menyetujui,

Pembimbing I

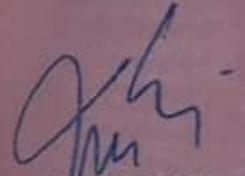


Dr. Afrizal

NIP. 196012091988022002

Ketua

Pembimbing II



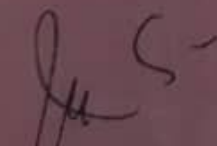
Dr. Mai Efdi

NIP. 196705121990032013

Anggota

Mengetahui,

Ketua Jurusan Kimia



Dr. Mai Efdi

NIP. 197205301999031003

Ketua Program Studi  
MAGISTER KIMIA



Prof. Dr. Zulhadjri, M.Eng

NIP. 197102051997021001

## HALAMAN PENGHARGAAN

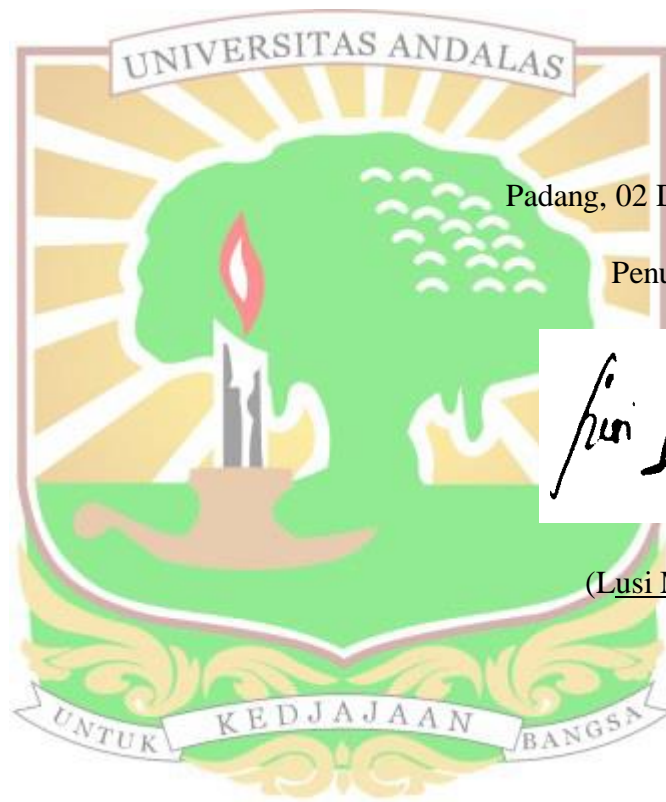
Dan perumpamaan-perumpamaan ini  
Kami buat untuk manusia, dan tiada  
yang memahaminya kecuali orang-orang  
yang berilmu

(Al-qur'an surat Al-An'kaabut ayat 43)



## RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 16 April 1980 di Padang, dari Alm. Bapak Darlis D dan Ibu Mardiana. Penulis menamatkan SD di SD Inpres Marapalam pada tahun 1992, SMP di SMPN 8 Padang 1995, dan SMA di SMU Negeri 4 Padang pada tahun 1995. Penulis memperoleh gelar Sarjana Sains pada tahun 2002 di Universitas Andalas dan memperoleh gelar Magister Kimia pada tahun 2021 di Universitas Andalas



Padang, 02 Desember 2021

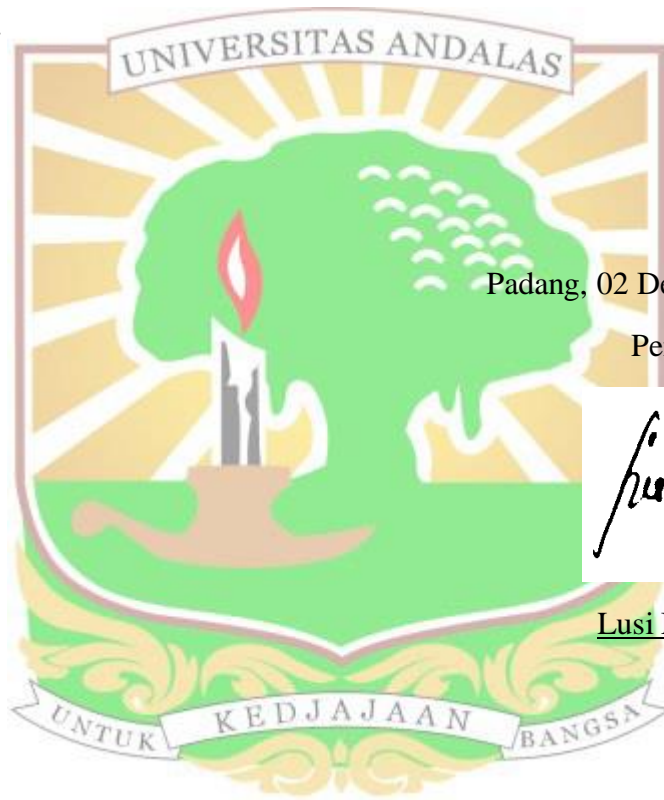
Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Lusi Madona".

(Lusi Madona)

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya, Lusi Madona yang beralamat di Perumahan Unand Pulau Jl.Pulau RT/RW 002/003 Kel. Kampung Dalam Kec. Pauh Kota Padang, menyatakan bahwa dalam Tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kemagisteran di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.



Padang, 02 Desember 2021

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lusi Madona', is written over the right side of the logo.

Lusi Madona



## ABSTRAK

### Genus *Annona* : Fitokimia, Aktifitas Antioksidan dan Antikanker

Oleh:

Lusi Madona (1720412024)

Dr. Afrizal \*, Dr. Mai Efdi \*

\*Pembimbing

Genus *Annona*, terdiri dari sekitar 119 spesies, telah diteliti secara terus menerus dan terbukti memiliki beragam aktivitas farmakologis seperti antikanker, antioksidan, antiinflamasi, antibakteri dan sebagainya. Tanaman *Annona* tersebut seperti *Annona cherimolia* Mill, *Annona reticulate*, *Annona squamosa*, *Annona muricata* L memiliki sifat antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antihelminik, antipiretik, antihiperlipidemia, analgesik, penyembuhan luka, dan efek sitotoksik disebabkan oleh adanya senyawa-senyawa aktif seperti acetogenin, alkaloid dan terpenoid yang berperan sebagai pengobatan atau mencegah anti-kanker. Senyawa senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam genus *Annona* telah diteliti dapat menghambat atau mencegah pertumbuhan sel kanker. Senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktifitas sel kanker kebanyakan terdapat dalam daun, biji dan buah tanaman *Annona*. Aktifitas antikanker atau antitumor senyawa bioaktif berhubungan dengan struktur senyawa tersebut. Jumlah gugus hidroksil yang banyak dan didukung dengan posisi hidroksil yang mengapit cincin  $\gamma$ -lactone serta susunan stereokimia cincin THF menentukan keefektifan aktifitas sitotoksik (susunan stereokimia cincin THF ACG, threo/trans/erythro lebih aktif dari threo/trans/ threo), adanya gugus hidroksil pada bagian ekor rantai karbon ACG dan untuk alkaloid disebabkan adanya 1,2-metilenedioksi and nitrogen termetilasi.

**Kata Kunci :** Genus *Annona*, Antioksidan, Antikanker, Hubungan Struktur-Aktif

## ABSTRACT

### Genus *Annona*: Phytochemicals, Antioxidant Activities, And Anticancer

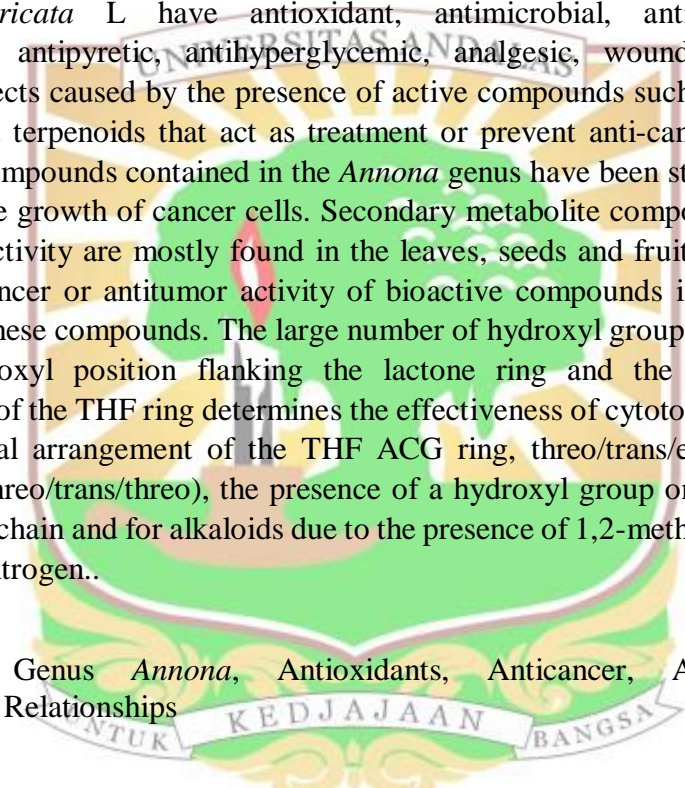
By:

Lusi Madona (1720412024)  
Dr. Afrizal \*, Dr. Mai Efdi \*

\*Advisor

The genus *Annona*, consisting of about 119 species, has been researched continuously and has been shown to have various pharmacological activities such as anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial and so on. *Annona* plants such as *Annona cherimolia* Mill, *Annona reticulate*, *Annona squamosa*, *Annona muricata* L have antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, anthelmintic, antipyretic, antihyperglycemic, analgesic, wound healing, and cytotoxic effects caused by the presence of active compounds such as acetogenin, alkaloids and terpenoids that act as treatment or prevent anti-cancer. Secondary metabolite compounds contained in the *Annona* genus have been studied to inhibit or prevent the growth of cancer cells. Secondary metabolite compounds that have cancer cell activity are mostly found in the leaves, seeds and fruit of the *Annona* plant. Anticancer or antitumor activity of bioactive compounds is related to the structure of these compounds. The large number of hydroxyl groups and supported by the hydroxyl position flanking the lactone ring and the stereochemical arrangement of the THF ring determines the effectiveness of cytotoxic activity (the stereochemical arrangement of the THF ACG ring, threo/trans/erythro is more active than threo/trans/threo), the presence of a hydroxyl group on the tail of the ACG carbon chain and for alkaloids due to the presence of 1,2-methylenedioxy and methylated nitrogen..

**Keywords:** Genus *Annona*, Antioxidants, Anticancer, Active-Structure Relationships





## KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayah- Nya penulis telah dapat menyelesaikan makalah hasil ini yang berjudul "Genus *Annona*: Fitokimia, Aktivitas antioksidan dan Antikanker".

Penulisan makalah hasil ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat untuk untuk memperoleh gelar Master Sains (Strata 2) pada jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Padang. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Dr. Afrizal dan Dr. Mai Efdi yang telah bersedia memberikan bimbingan kepada penulis.

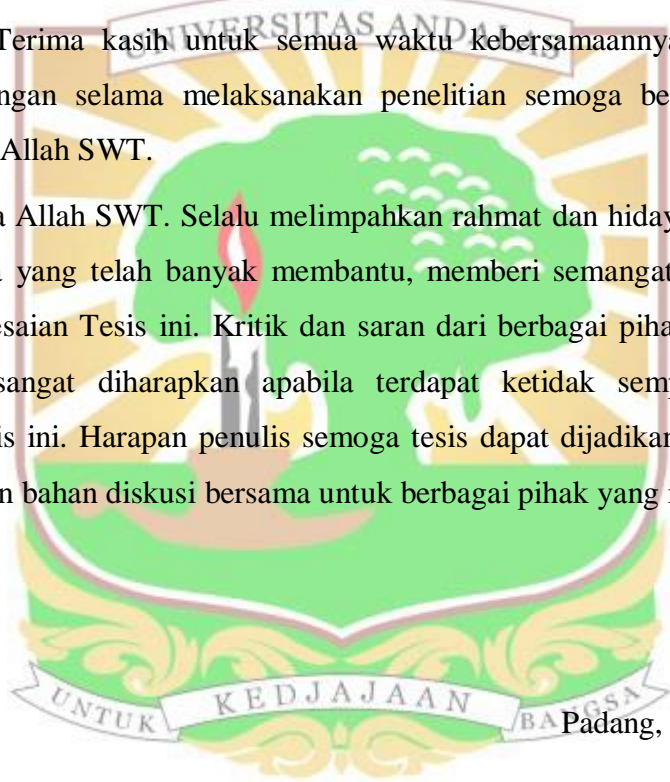
Tentunya penulisan makalah hasil ini jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan penulisan makalah hasil ini. Semoga proposal ini bermanfaat untuk perkembangan ilmupengetahuan. Akhir kata penulis mohon maaf bila ada kesalahan dan kekurangan dalam penulisan proposal ini,saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Dr. Afrizal Selaku Pembimbing I. Terimakasih atas semua kesabaran, pengorbanan waktu, tenaga dan pikirannya untuk memberikan bimbingan, arahan, nasehat dengan sabar dari awal selama masa studi dan proses penulisan tesis ini.
2. Bapak Dr. Mai Efdi, M.Si selaku Pembimbing II dan Ketua Jurusan Kimia Universitas Andalas dan Bapak Dr. Zuhadjri, M. Eng selaku Ketua Kaprodi Program Studi S2 Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas, terima kasih sudah memberikan banyak bantuan dan arahnya selama masa studi.
3. Bapak dan Ibu Dosen Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas, terima kasih atas kesabarannya dalam mendidik setiap Mahasiswa, semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang dilakukan dengan ganjaran pahala terbaik.
4. Seluruh Staf Adminsitrasi & Pendidikan, Analis Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam Universitas Andalas. Terima kasih

untuk dedikasi terbaiknya dalam menjalankan pekerjaannya. Terima kasih atas bantuannya selama menempuh masa studi.

5. Bapak Prof. Dr. Syukri Arief, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas.
6. Rekan-rekan seperjuangan Magister Kimia 2019 FMIPA Unand, Terima kasih atas waktu dan kebersamaannya selama menempuh masa studi di Jurusan Kimia. Semoga silaturahmi terus terjaga dan semoga Allah SWT memudahkan setiap langkah perjuangan kita semua.
7. Rekan-rekan mahasiswa satu divisi laboratorium Kimia Organik Bahan Alam Terima kasih untuk semua waktu kebersamaannya, bantuan dan pertolongan selama melaksanakan penelitian semoga bernilai kebaikan dimata Allah SWT.

Semoga Allah SWT. Selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada mereka semua yang telah banyak membantu, memberi semangat dan dukungan dalam penyelesaian Tesis ini. Kritik dan saran dari berbagai pihak yang bersifat membangun sangat diharapkan apabila terdapat ketidak sempurnaan dalam penulisan Tesis ini. Harapan penulis semoga tesis dapat dijadikan referensi ilmu pengetahuan dan bahan diskusi bersama untuk berbagai pihak yang membutuhkan.



Padang, Desember 2021

Penulis

# DAFTAR ISI

	HALAMAN
COVER	
HALAMAN PERSETUJUAN.....	i
HALAMAN PENGHARGAAN .....	ii
RIWAYAT HIDUP.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
ABSTRAK.....	v
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG.....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Tanaman <i>Annona</i> .....	6
2.1.1 <i>Annona cherimola</i> .....	6
2.1.2 <i>Annona muricata</i> .....	7
2.1.3 <i>Annona reticulate</i> .....	7
2.1.4 <i>Annona senegalensis</i> .....	8
2.1.5 <i>Annona squamosal</i> .....	8
2.2 Penggunaan Genus <i>Annona</i> sebagai Obat tradisional .....	9
2.3 Fitokimia.....	11
2.4 Antioksidan .....	11
2.5 Uji aktivitas Antioksidan .....	12
2.6 Antikanker .....	13

### **BAB III. METODE PENELITIAN**

3.1 Waktu dan Tempat .....	15
3.2 Metode Penulisan .....	15
3.3 Pengumpulan Data .....	15
3.4 Analisis Data .....	15

### **BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Hasil Studi Literatur .....	17
4.2 Fitokimia Genus Annona .....	17
4.3 Bioaktivitas Spesies Annona .....	42
4.3.1 Antioksidan .....	42
4.3.2 Antikanker .....	43
4.4 Hubungan Struktur Dengan Aktifitas Antikanker .....	51
4.4.1 Alkaloid .....	51
4.4.2 Flavonoid .....	56
4.4.3 Terpenoid .....	60
4.4.4 Steroid .....	62
4.4.5 Kelompok Senyawa lain (Acetogenin) .....	63

### **BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Kesimpulan .....	76
5.2 Saran .....	77

### **DAFTAR PUSTAKA**



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi <i>Annona cherimola</i> .....	6
Gambar 2.2 Morfologi <i>Annona muricata</i> .....	7
Gambar 2.3 Morfologi <i>Annona reticulate</i> .....	7
Gambar 2.4 Morfologi <i>Annona senegalensis</i> .....	8
Gambar 2.5 Morfologi <i>Annona squamosal</i> .....	8
Gambar 4.1 Struktur senyawa alkaloid .....	55
Gambar 4.2 Penomoran Kerangka Senyawa Alkaloid .....	55
Gambar 4.3 Struktur Flavonoid .....	59
Gambar 4.4 Sistem Penomoran Kerangka Flavanoid .....	59
Gambar 4.5 Senyawa Terpenoid .....	61
Gambar 4.6 Struktur Steroid .....	62
Gambar 4.7 Struktur Senyawa Asetogenin .....	73





## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Senyawa Metaboli Sekunder dalam Genus *Annona* ..... 20

Tabel 2. Senyawa Metabolit Sekunder yang bersifat Antikanker ..... 47





## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan	Keterangan	Pemakaian di halaman
A-549	Sel Kanker Paru-Paru	46, 50, 51, 73
A-498	Sel Kanker Ginjal	46
BCL-2	Sel Leukimia	14
BPH-1	Sel Prostat Jinak	4
CACO-2	Sel Kanker Usus Besar	45
CNS	Sel Syaraf Tepi	49
HaCaT	Sel Kanker Prostat	48
HCT-15	Sel Kanker Usus	49
HT-29	Sel Kanker Usus Besar	46, 48, 50
HeLa	Sel Kanker Serviks	3, 47, 51,
HEPG-2	Sel Kanker Hati	45
HL-60	Sel promyelocytic leukemia	44
Hep G2	Sel Kanker Hati	3, 43, 44, 45, 47,
K-562	Sel Kanker Sumsum Tulang	3, 14, 44, 48,
K-562	Sel Leukimia	48, 51,
KB	Sel Rongga Mulut	49, 50
KB-VI	Sel Resisten Obat	17, 50
KB-3-1	Sel karsinoma nasofaring	44
KM-12	Sel Kanker Usus	49
L12 10	Sel Leukimia	49
MCF-7	Sel Kanker Payudara	14, 43, 44, 45, 46, 49
MDA-MB231	Sel Kanker Payudara	49, 51
MIA-PaCa-2	Sel Kanker Pankreas manusia	46
NCI-H460	Sel Kanker Paru-paru	49
OVCAR-3	Sel Kanker Ovarium	48
OH	Hidroksi	60, 74, 77

P-388	Sel Leukimia	50
PC-3	Sel Kanker Prostat	2, 4, 44, 46,
48, 49		
PS	Sel Kanker Paru-paru	14
U-251	Sel Kanker Otak	44, 48
Vero	Sel Normal Monyet Hijau Afrika	49
786-0	Sel Kanker Ginjal	48
EO	Essential Oil	42
DMF	Dimetil formamida	42
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid/ Asam Deoksiribo Nukleat	14
DPPH	2,2-difenil-1- pikrilhidrazil	11, 12, 42
ET	Electron Transfer/Transfer Elektron	13
HAT	Hydrogen Atom Transfer/Transfer Atom Hidrogen	13
ORAC	Oxygen Radical Absorbance	43
ROS	Reactive Oxygen Species	13, 14
RNS	Reactive nitrogen species	13
Trolox	Senyawa Standar Antioksidan	43



## 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, antihiperqlikemik, 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 antikaker ?
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.



## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tanaman *Annona*

Lizana dan Riganto, 1990, nama *Anona* berasal dari berasal dari bahasa Latin “Annual Harvest”. Menurut Geurts (1981), terdapat sekitar 119 spesies, 109 diantaranya tersebar di Amerika sedangkan 10 spesies lainnya terdapat di Afrika. Hummer *et al.* (2011) menyatakan bahwa genus *Annona* terdiri dari 130 spesies yang tersebar di daerah tropis benua Amerika dan Afrika. Beberapa spesies dibudidayakan di Australia yaitu *Annona reticulata* dan *Annona squamosa*. Umumnya tanaman ini berbentuk pohon dengan ukuran 5-11 m tergantung tergantung pada spesies, spesies, iklim, dan tanah. Beberapa contoh genus *Annona* beserta klasifikasinya :

#### 2.1.1 *Annona cherimola*

Menurut Lizana and Reginato (1990), nama *Cerimola* berasal dari nama “*Chirimuva*” yang berarti cold seed. *Cherimola* berasal dari Peru, Equador dan Bolivia, kemudian menyebar ke Spanyol lanjut ke Mediterania terus ke Asia melalui Afrika. Di Amerika Utara, Meksiko disebarkan ke California (Pinto *et al.*, 2015)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Magnoniales
Famili	: Annonaceae
Genus	: <i>Annona</i>
Species	: <i>Annona cherimola</i>



Gambar 2.1 Morfologi *Annona cherimola*

Menurut Lizana and Reginato (1990), nama *Cerimola* berasal dari nama “*Chirimuya*” yang berarti cold seeds. *Cerimola* berasal dari Peru, Equador, dan Bolivia, kemudian menyebar ke Spanyol lanjut ke Mediterania terus ke Asia melalui Afrika. Di Amerika Utara, Meksiko disebarkan ke California (Pinto *et al.* 2005).

### 2.1.2 *Annona muricata*

Kingdom : Plantae  
Divisi : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Ordo : Magnoliales  
Famili : Annonaceae  
Genus : *Annona*  
Spesies : *Annona muricata* L



Gambar 2.2 Morfologi *Annona muricata*

Nama umum dari *Annona muricata* L adalah Soursop (English); guanabana (Spanish); corossol (French); sirsak, nangka belanda, nangka seberang (Indonesia); durian blanda, durian benggala, durian Makkah (Malaysia); saua sap (Papua New Guines); guayabano (Philippines); tiep banal, tiep barang (Cambodia); khan thalot (Laos); thurian-thet, thurian-khaek (Thailand); mang cau-xiem (Vietnam) (Subhdrabandhu, 2001).

Spesies ini berasal dari Karibia dan menyebar luas di dataran rendah Afrika Barat dan Timur serta Cina Tenggara. Umumnya juga ditemukan di daerah Asia Tenggara dan Kepulauan Pasifik (Orwa *et al.*, 2009).

### 2.1.3 *Annona reticulata*

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Kelas : Dicotyledonae  
Ordo : Magnoliales  
Famili : Annonaceae  
Genus : *Annona*  
Spesies : *Annona reticulata*



Gambar 2.3 Morfologi *Annona reticulata*

Nama dalam Bahasa Inggris adalah *custard apple* dan *bullock's heart*. Coeur de boeuf (French); buah nona (Malaysia); kanowa (Java); serba rabsa (Aceh); nona (Indonesia); nona kapri, lonang (Malaysia); sarikaya (Philippines); mo bat, mean bat (Cambodia); khan tua lot (Laos); noi nong (Central); noi nang (South); manong

(Thailand Utara); dan binh bat, qua nam mang cau dai (Vietnam) (Subhdrabandhu, 2001). Spesies ini berasal dari daerah sekitar Karibia. Dari Spanyol didistribusikan ke Meksiko, Asia dan Afrika. Sekarang tersebar di daerah tropis dan dibudidayakan di India, Srilanka, kepulauan Melayu, Polinesia, Philippina dan Australia.

#### 2.1.4 *Annona senegalensis*

Kingdom : Plantae  
Kelas : Dicotyledonae  
Ordo : Magnoliales  
Famili : Annonaceae  
Genus : *Annona*  
Spesies : *Annona senegalensis*



Gambar 2.4 Morfologi *Annona senegalensis*

*Annona senegalensis* memiliki nama lain wild soursoup / sirsak liar dan beberapa nama lainnya di beberapa negara. Di Afrika, disebut annone; Senegal senutannya di Perancis. Gishtagaba di Arab. Spesies *Annona* ini tersebar di Tanzania, Kenya, Mozambique dan kepulauan Pemba dan Zanzibar di Afrika dan diyakini berasal dari benua Afrika (FAO, 1983)

#### 2.15 *Annona squamosa*

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Kelas : Dicotyledonae  
Ordo : Magnoliales  
Famili : Annonaceae  
Genus : *Annona*  
Spesies : *Annona squamosa*



Gambar 2.5 Morfologi *Annona squamosa*

*Annona squamosa* memiliki nama lain sugar apple. Sweetsop, custard apple di Inggris, nona sri kaya di Malaysia. Di Cina dikenal dengan sebutan Fanlichi.



Srikaya, tanaman asli dari dataran Amerika Tengah sekitar Karibiya. Selanjutnya menyebar ke Meksiko dan daerah tropis lainnya di benua Amerika (Kerigan *et al.* 2011). Di India, dibudidayakan dan memiliki nilai komersial yang penting. Di Asia, tersebar hampir seluruh wilayah Asia, terutama Asia Tenggara. dan tumbuhan ini juga berada di Cina dengan sebutan Fanlichi. Secara taksonomi. Tumbuhan ini berasal dari sekitar Karibia atau Amerika Tenggara (Pinto *et al.* 2005).

## 2.2 Penggunaan Genus *Annona* sebagai Obat tradisional

Secara etnobotani, tumbuhan dari genus ini berperan penting sebagai produk makanan dan obat. Sebuah tinjauan baru-baru ini tentang *A. muricata* menunjukkan bahwa itu banyak digunakan dalam ramuan tradisional yang berbeda untuk mengobati berbagai penyakit (Coria-Télez *et al.* 2018), meskipun ada laporan bahwa bijinya beracun, farmakope tradisional Meksiko menggunakan bubuk biji sangrai sebagai obat muntah dan katarsis yang ampuh. Benih juga digunakan sebagai agen insektisida dan bubuk biji digunakan sebagai lotion bila dicampur dengan minyak untuk mengobati gangguan kulit parasit. Sebuah rebusan dari kulit buahnya digunakan untuk mengobati pneumonia (Morton *et al.*, 1987). Bagi orang Asia Tenggara, rebusan daun *Annona reticulata* ("apel custard") digunakan untuk melawan cacic dengan cara diminum, dan daun ditumbuk kemudian ditempelkan untuk mengobati abses, dan bisul. Buah mentah digunakan untuk mengobati diare dan disentri, dan akar rebus digunakan sebagai obat penurun panas dan untuk mengobati sakit gigi (Morton *et al.*, 1987, Jansen *et al.*, 1991).

Di India, daun *Annona squamosa* ("apel gula") dihancurkan dan dioleskan pada luka, bisul, dan dihirup untuk meredakan histeria dan mantra pingsan. Daun rebusan digunakan secara sistemik untuk mengobati disentri (India), dan sebagai tonik, obat penurun panas, dan obat flu (Amerika tropis). Buah matang yang dihancurkan adalah diterapkan pada tumor permukaan (India), sedangkan buah mentah digunakan untuk mengobati disentri di El Salvador. Kulit batang dan akarnya digunakan untuk mengobati diare dan disentri (Morton *et al.*, 1987). *Annona muricata* ("sirsak") telah digunakan dalam pengobatan asli Togo untuk mengobati hipertensi dan diabetes mellitus (Karou *et al.*, 2011), dengan daun yang digunakan sebagai anti parasit, anti rematik, astringen, dan emetik di Brazil (Dos *et al.* 2000). Rebusan daun digunakan sebagai analgesik, agen antispasmodik di Ecuador,

sedangkan digunakan sebagai obat untuk batuk, radang catarrhal, diare, disentri, masalah kandung kemih, dan radang pada Hindia Barat. Daun tumbuk juga digunakan sebagai tapal untuk meredakan eksim, rematik, dan kulit melepuh. Jus buah digunakan sebagai agen diuretik dan untuk mengobati kusta dan penyakit hati. Saat ini, di Indonesia buah ini biasa digunakan secara tradisional untuk mengobati kanker payudara. Rebusan bijinya digunakan sebagai obat muntah yang kuat, dan bunganya digunakan untuk mengobati catarrhal peradangan. Bunga sirsak dipercaya dapat meredakan peradangan catarrhal. Akar telah digunakan sebagai vermifuge dan penangkal keracunan (Morton *et al.*, 1987). Di Guinea akarnya biasa digunakan dalam sebagai bahan antiparasit dan pestisida. Di Indonesia saat ini yang digunakan adalah kulit batang dan kulit akar sebagai pengobatan alternatif untuk mengobati demam malaria.

Ada spesies *Annona* yang kurang populer, yang juga digunakan dalam pengobatan tradisional. Di Guyana, rebusan kulit batang *Annona ambotay Aublet* digunakan untuk mengobati bisul dan erupsi kulit. Campuran dengan kulitnya, daunnya digunakan sebagai obat penurun panas dan sudorific. Teh yang terbuat dari batang dan daun *Annona glabra L.* dikonsumsi untuk membasmi cacing pipih dan nematoda di Guyana. Di Meksiko, daun *Annona diversifolia Safford* (“Ilama”) biasa digunakan sebagai antikonvulsan, antiinflamasi, dan agen analgesik (González-Trujano *et al.*, 1998). Infus daun *Annona senegalensis* (“apel puding liar”) digunakan untuk mengobati diare dan keluhan paru. Rebusan kulit batangnya digunakan untuk mengobati sakit perut, sakit gigi, disentri, dan infeksi cacing. Akarnya digunakan untuk mengobati penyakit kelamin dan masalah usus, gigitan ular, dan sebagai terapi kanker (Nigeria). Buahnya yang hijau digunakan untuk mengobati luka cacing Guinea, diare, disentri (Morton *et al.*, 1987). Di Brazil, *Annona salzmanii A.DC* telah digunakan untuk mengobati disentri, bisul, dan peradangan (Oliveira *et al.*, 2011).

Buah dan daunnya *Annona dioica* digunakan untuk mengobati rematik dan bijinya untuk menyembuhkan diare (Santos *et al.*, 2003). Dalam pengobatan tradisional daun dan rebusan kulit kayu *Annona foetida* digunakan untuk pengobatan rematik, demam intermiten dan bisul (Co



sta *et al.*, 2011). Bijinya secara tradisional digunakan di Brasil sebagai insektisida dan antiparasit (Costa *et al.* 2006).

Dalam pengobatan tradisional teh dari daun *Annona rugulosa* digunakan melawan infeksi ginjal dan sakit tenggorokan (Vendramin *et al.*, 2013). Beberapa bagian *Annona salzmannii* (daun, akar, dan biji) digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati berbagai penyakit manusia seperti verminosis, disentri, bisul dan kondisi peradangan (Cruz *et al.*, 2011).

### 2.3 Fitokimia

Fitokimia berasal dari kata *phytochemical*. **Phyto** berarti tumbuhan atau tanaman. Fitokimia merupakan kajian ilmu yang mempelajari sifat dan interaksi senyawaan kimia metabolit sekunder dalam tumbuhan dengan melakukan proses ekstraksi (Julianto, 2019). Uji fitokimia dilakukan untuk menganalisa senyawa metabolit sekunder atau senyawa aktif yang terdapat didalam tanaman tersebut.

*Annona* berisi ragam fitokimia pada akar, daun, ranting, kulit kayu, biji, dan daging buah. Senyawa bioaktif utama meliputi acetogenins (ACG), alkaloid (ALK), senyawa fenolat, minyak esensial (EO), siklopeptida (CP), karotenoid, asam amino, saponin, terpenoid, flavonoid, kumarin dan lakton, antrakuinon, tanin, glikosida jantung, dan fitosterol (Gavamukulya *et al.*, 2014). Analisa senyawa aktif didalam tanaman dapat dilakukan dengan metode ekstraksi, isolasi dan identifikasi senyawa metabolit sekunder tanaman dengan mengidentifikasi uji positif senyawa tersebut (Julianto, 2019).

### 2.4 Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa dapat mencegah atau menghambat radikal bebas. Adapun dampak yang ditimbulkan oleh radikal bebas adalah terjadinya penurunan sistem kekebalan tubuh, kanker, dan diabetes dan sebagainya. Tanaman tertentu memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, salah satunya adalah dari genus *Annona*. Uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH pada beberapa bagian *Annona muricata* ditunjukkan dengan nilai EC<sub>50</sub> sebesar 90 mg/g. Jurnal Internasional Inovasi Terbaru dalam Penelitian Akademik 30 mg/g DPPH, 290

mg/g DPPH untuk daun, 116 mg/g. DPPH untuk batang, dibandingkan dengan 157,5 mg/g DPPH untuk asam askorbat sebagai standarnya (Fatema *et al.*, 2021).

Antioksidan dapat bertindak dengan menurunkan konsentrasi oksigen, mencegat oksigen singlet. Mencegah inisiasi rantai pertama dengan membersihkan radikal awal seperti radikal hidroksil. Mengikat katalis ion logam dan menguraikan produk primer menjadi senyawa non-radikal. Pemutusan rantai untuk mencegah abstraksi hidrogen lanjutan dari substrat. Antioksidan alami berasal senyawa fenolik dan polifenol, khelat, vitamin dan enzim antioksidan, serta karotenoid dan karnosin. Antioksidan ini terlibat dalam pengendalian autoksidasi makanan dan pencegahan ketengikan berbeda-beda. Namun, keberadaannya dapat melindungi jaringan dari kerusakan yang berbahaya. (Fatema *et al.*, 2021).

## **2.5 Uji aktivitas Antioksidan**

Antioksidan adalah suatu senyawa yang dapat menunda atau menghentikan reaksi oksidasi. Senyawa antioksidan tersebut mampu melawan radikal bebas yang dihasilkan dari metabolisme dalam tubuh. Berdasarkan sumbernya, antioksidan terbagi menjadi dua jenis yaitu antioksidan alami dan sintetis. Antioksidan alami adalah suatu senyawa yang terdapat di alam seperti tumbuhan dan buah-buahan. antioksidan alami mempunyai efek yang baik apabila dikonsumsi oleh manusia. Sedangkan antioksidan sintetis merupakan antioksidan yang didapatkan dari hasil sintesis yang dilakukan di laboratorium. Antioksidan sintetis mempunyai efektifitas yang tinggi tetapi efek sampingnya tidak bagus untuk kesehatan sehingga penggunaannya harus diawasi (Agustina *dkk.*, 2017). Antioksidan tersebut akan bekerja sesuai mekanisme yang diserang oleh radikal bebas. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat berfungsi dalam menetralkan peningkatan radikal bebas, melindungi sel dari efek toksik yang dihasilkan dari radikal bebas yang melingkupi orbitalnya serta dapat berperan dalam pencegahan penyakit (Pham-Huy *et al.*, 2008).

Radikal bebas merupakan suatu atom atau molekul yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif disebabkan karena memiliki satu elektron atau lebih yang tidak berpasangan di orbital terluarnya. Atom-atom tersebut bereaksi dengan molekul yang ada didekatnya untuk mencapai kestabilan dengan cara berpasangan dengan elektron lainnya. Didalam tubuh reaksi tersebut berlangsung secara terus menerus

dan jika tidak dihentikan akan mengakibatkan penyakit seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini dan penyakit degeneratif lainnya (Marjoni., 2015).

Antioksidan telah menarik banyak perhatian belakangan ini karena potensinya dalam pencegahan dan pengobatan penyakit yang dimediasi radikal. Spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS) memberikan oksidatif radikal yang berinteraksi dengan dan merusak makromolekul seperti protein, lipid, dan DNA (Gyesi *et al.*, 2019). Diusulkan agar prosedur dan aplikasi untuk tiga pengujian dipertimbangkan untuk standardisasi: uji kapasitas absorbansi radikal oksigen (ORAC), metode Folin-Ciocalteu, dan mungkin uji kapasitas antioksidan setara Trolox (TEAC). ORAC mewakili transfer atom hydrogen (HAT) mekanisme reaksi, yang paling relevan dengan biologi manusia. Metode Folin-Ciocalteu adalah pengujian berbasis transfer elektron (ET) dan memberikan kapasitas reduksi, yang biasanya telah diekspresikan sebagai kandungan fenolik (Prior *et al.*, 2005).

## 2.6 Antikanker

Kanker merupakan penyebab umum kematian dunia. Kanker merupakan sebuah parasit yang tumbuh sebagai penopang dan penyakit multi faktorial, multi facet, serta multimekanistik yang membutuhkan multi dimensi pendekatan untuk pengobatan, pengendalian dan pencegahannya. Penyakit ini tetap menjadi beban kesehatan masyarakat yang utama di negara berkembang maupun Negara maju (Manimekalai *et al.*, 2016; Flora Priyadarshini *et al.*, 2018; rajesh *et al.*, 2016; Rajesh *et al.*, 2016; siegel *et al.*, 2015). Perkembangan kanker pada manusia sangatlah kompleks proses termasuk perubahan seluler dan molekuler yang dimediasi oleh beragam rangsangan endogen dan eksogen. Beberapa penyakit kronis dan degeneratif menunjukkan hal itu terapi antioksidan merupakan jalan yang menjanjikan untuk pengobatan. Saat ini, beberapa metode yang dilakukan untuk menyembuhkan kanker adalah pengobatan dengan pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Terapi adalah metode utama untuk menyembuhkan penyakit ini, tetapi masih belum dapat diakses oleh banyak orang. Obat herbal antikanker telah dikembangkan, terutama dari tanaman *Annona* (Wang *et al.*, 2014).

Dalam studi ini, organik dan ekstrak air dari biji *Annona reticulata* (Apel custard) yang dihilangkan lemaknya diuji garis sel tumor manusia yang berbeda untuk aktivitas antitumoral. Sedangkan ekstrak organik dan air diinduksi apoptosis pada sel MCF-7 dan K-562 mereka gagal melakukannya pada sel COLO-205. Pengobatan MCF-7 dan sel K-562 dengan ekstrak organik dan air menghasilkan kondensasi inti, fragmentasi DNA, induksi generasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan penurunan tingkat glutathione intraseluler. Selain itu, regulasi eksternalisasi BCL-2 dan PS dengan pewarnaan Annexin-V yang disarankan induksi apoptosis pada sel MCF-7 dan K-562 oleh kedua ekstrak melalui stres oksidatif dan senyawa tersebut selektif terhadap sel kanker tertentu saja (Fatema *dkk.*, 2021).





## BAB III. METODE PENELITIAN

### 3.1 Waktu dan Tempat

Dalam penulisan tesis ini telah dilakukan penelitian dalam bentuk studi literatur dimulai dari bulan Januari - Mei 2021.

### 3.2 Metode Penulisan

Metode yang telah digunakan dalam penulisan tesis ini adalah dengan melakukan ulasan studi literatur dimana mengumpulkan data dan informasi dari berbagai artikel ilmiah serta melakukan analisis dari berbagai literatur tersebut. Sumber literatur yang dipilih berupa artikel ilmiah dan e-book dari berbagai sumber yang terkait dengan topik pembahasan. Tahapan penulisan yang dilakukan sebagai berikut:

- 3.2.1 Mencari dan mengumpulkan informasi mengenai genus *Annona* dari artikel ilmiah nasional maupun internasional.
- 3.2.2 Menganalisis fitokimia, aktifitas antioksidan dan antikanker yang terdapat pada setiap bagian genus *Annona* tersebut.
- 3.2.3 Menganalisis kelompok senyawa metabolit sekunder aktif apa saja yang memiliki aktifitas antioksidan dan antikanker.
- 3.2.4 Menganalisis Hubungan struktur-aktif senyawa metabolit aktif tersebut sebagai antikanker.

### 3.3 Pengumpulan Data

Data yang digunakan berasal dari artikel ilmiah dalam bentuk full paper, letter, shot communication dan review serta buku teks juga dijadikan sumber informasi sebagai penguatan data dan ulasan yang dilakukan.

### 3.4 Analisis Data

Penulisan studi literatur tentang kapasitas antioksidan dari metabolit sekunder tanaman genus *Annona* difokuskan pada :

- 3.4.1 Mengulas tentang metabolit sekunder dari bagian (daun, batang, buah, biji, akar) tanaman genus *Annona*.
- 3.4.2 Mengulas tentang senyawa metabolit sekunder aktif yang memiliki aktifitas antioksidan tanaman genus *Annona* berdasarkan studi literatur.

- 3.4.3** Mengulas tentang senyawa metabolit sekunder aktif yang uji aktifitas antioksidan dan antikanker tanaman genus *Annona* berdasarkan studi literatur.
- 3.4.4** Mengulas hubungan struktur-aktif metabolit sekunder aktif terhadap aktifitas antikanker.





## BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Studi Literatur

Pada penelitian ini dilakukan dengan mengumpulkan artikel ilmiah yang dapat dikelompokkan sebagai berikut :

1. Artikel ilmiah atau jurnal berstandar nasional adalah 6 (enam) buah
2. Artikel ilmiah atau jurnal berstandar international ada 259 buah
3. Studi literature berupa buku ada 3 (tiga) buah
4. Studi literature berupa short communication ada 5 (lima) buah
5. Studi literature berupa monograf ada 1 (satu) buah

### 4.2 Fitokimia Genus *Annona*

Daun, akar, kulit kayu, buah dan biji *annona* mengandung banyak bioaktif zat kimia, seperti acetogenins, alkaloid, terpen, flavonoid dan minyak. Zat-zat ini dapat diekstraksi dari biji menggunakan etanol, metanol atau petroleum eter (Rupprecht *et al.*, 1990). Akar, batang dan daun *Annona muricata* (Sirsak), memiliki berbagai macam asetogenin memiliki aktivitas antitumor atau antikanker terhadap garis sel kanker manusia (Wu *et al.*, 1993). Ekstrak daun dan batang sirsak yang terdapat senyawa Acetogenin digunakan insektisida. Senyawa ini mirip dengan dan muricin (Pinto and Silva, 1994).

Pada daun *Annona senegalensis* atau Sirsak liar telah ditemukan senyawa keton alifatik, alkana, alkanol, asam lemak, flavonoid, sterol, monoterpenoid dan seskuioterpenoid (Langason *et al.*, 1994; You *et al.*, 1995). Zat bioaktif lainnya yang bersifat insektisida juga telah ditemukan daun sirsak liar (Abu bakar dan Abdurahman, 1998). Terdapat juga alkaloid, seperti aporphine dan (-) roemerine, yang memiliki aktifitas sitotoksik (Cassady, 1990). Senyawa ini meningkatkan respon sitotoksik terhadap sel KB V1 (You *et al.*, 1995). Pada biji senyawa acetogenins yang telah ditemukan memiliki aktifitas sitotoksik (Sahpaz *et al.*, 1996).

*Annona squamosa* (Apel gula), daun srikaya kaya akan aporfin (Salluja and Santani, 1990) sedangkan pada buah terdapat diterpenoid. Kulit kayu mengandung acetogenins (Chao Ming *et al.*, 1997; Hopp *et al.*, 1997; 1998). Squamotacin (mirip

dengan bullatacin) dan molvizarin acetogenins memiliki aktivitas sitotoksik melawan tumor prostat garis sel (Hopp *et al.*, 1996). Komposisi asam lemak pada biji adalah asam stearate (9,3%), asam oleat (37%), asam linoleat (10,9%), asam arakidik (3,3%) dan asam isorisinoleat (9,8%). Minyak esensial hidrokarbon pada bijinya berupa senyawa terpena, seperti  $\alpha$ -pirene,  $\beta$ -pirene, limorene,  $\beta$ -farnesene dan trans-orimene (Leal, 1990). Biji srikaya juga kaya akan acetogenins, diterpenes dan saponin (Salluja dan Santani, 1990; Li *et al.*, 1990; Nonfon *et al.*, 1990; Mukhopadhyay *et al.*, 1993; Chao-Ming *et al.*, 1997; Hernandez dan Malaikat, 1997). Acetogenins yang paling penting adalah anonin atau anonacins: asimicin, annonastatin, bullatacin, bullatacinone dan squamocin. Zat-zat ini memiliki efek toksik bila dimakan serangga dan dapat menghambat pertumbuhan serangga, perkembangan dan reproduksi.

*Annona cherimola* . (Annonaceae), subtropis pohon buah asli Ekuador dan Peru, dibudidayakan di Taiwan selatan. Ini telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk pengobatan penyakit kulit terutama bisul (Kan, 1979). Telah diidentifikasi dari akar *Annona cherimola* 6 (enam) jenis acetogenin (Cortés *et al.*, 1993b; Duret *et al.*, 1994) dan beberapa menunjukkan aktivitas sitotoksik dan antiparasit. Daun dan batangnya telah diidentifikasi 3 (tiga) alkaloid (Fresno dan Cañavate, 1983). Acetogenin, amida, kauranes, purin dan steroid telah diekstrak dari batang (Chen *et al.*, 1999a). Biji *Annona cherimola* dari ekstrak etanol memiliki senyawa bioaktif acetogenins dan alkaloid (Cortés *et al.*, 1993b; Sahpaz dkk., 1996; Chen *et al.*, 1999a). Selain itu, dari biji *Annona cherimola* telah diisolasi oleic (43%), linoleat (35%), palmitat (12%), stearat (8%), linolenat (1%) dan jejak asam arakidik (Lizana dan Reginato, 1990).

Tanaman ini telah diidentifikasi mengandung karbohidrat, protein, lipid, alkaloid, flavonoid, glikosida, saponin, tanin, pitosterol dan asam amino. Batang dan biji *Annona cherimola* telah diisolasi senyawa terutama, annocherine-A, annocherine B, cherianoine, aromin A, N-cis-caffeoyltyramine, dihydroferuloyltyramine dan kerimolin. Biji juga mengandung cyclooctapeptides, dan cherimolacyclopeptida A dan cherimolacyclopeptida B. Kulit kayu adalah obat dan mengandung alkaloid annonaine yang ternyata memiliki banyak manfaat. Senyawa volatil utama yang telah diidentifikasi dalam buah termasuk metil butanoat, butil

butanoat, 3-metilbutil butanoat, 3-metil butil 3-metil butanoat dan 5-hidroksimetil-2-furfural. Daunnya mengandung senyawa rutin yang tinggi ([Elhawary *et al.* 2013; Rios *et al.* 2003).

Studi literature *Annona dioica*, dari ekstrak etanol bagian kayu menghasilkan isolasi beberapa alkaloid seperti yang terdapat dalam Tabel. 1, yaitu 1-aza-4-methylantraquinone, lasiodiplodin, liriodenin, campuran 1-aza-5,9,10-trimethoxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroanthracene dan 1-aza-8,9,10-trimethoxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroanthracene (geovanine) and the new alkaloid 1,2-methylenedioxy-6 $\alpha$ ,7-dehydroaporphine -4(S)-(4-hydroxy3,5-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2(1H)-pyridinone termasuk liriodenin (Santos *et al.*, 2003).

Isolasi dan karakterisasi dari ekstrak methanol kulit batang *Annona foetida* menghasilkan pirimidin- $\beta$ -karboli alkaloid baru, bernama N-hydroxyannomontine, bersama dengan dilaporkannya annomontine dan alkaloid oxoaporphinic O-methylmoschatoline dan liriodenine. Aktivitas antiparasit dibuktikan untuk ekstrak kasar dan diselidiki untuk setiap senyawa yang dimurnikan pada *Leishmania braziliensis* dan *L. guyanensis*, penyebab utama leishmaniasis di Brasil negara bagian Amazon (Costa *et al.*, 2006).

Alkaloid telah diisolasi dari daun *Annona pickelli* antara lain; nornuciferin, lysicamine, liriodenine dan asimilobine dan 3 (tiga) senyawa lignan (eudesmine, magnolin, yangambin). Pada *Annona pickelli* juga teridentifikasi dua seskuiterpen, satu diterpen dan satu steroid (Dutra *et al.*, 2012). Annonaine, Asimilobine, Isoboldine, Lanuginosine, Liriodenine, Litseferine, Magnococline, N-Methylcoclaurine, Norisocorydine; Nornantenine, N-Nornuciferine, Reticuline dan Xylopine diisolasi dari ekstrak etanol daun *Annona rugolosa* (Vendramin *et al.*, 2013).

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam setiap bagian tanaman genus *Annona* yang diperoleh dari studi literature adalah senyawa Alkaloid (aporphine diperoleh 53 senyawa; oxoaporphine 13 senyawa; isoquinolin 18 senyawa; quinolizidin 11 senyawa; azaantraquinolin 4 senyawa; quinolin 4 senyawa; protoalkaloid 3 senyawa proaporphine 3 senyawa; alkaloid indole 3 senyawa; piperidin 1 senyawa); Flavonoid (Flavonol 27 senyawa; flavanon 1 senyawa; flavon 6 senyawa; flavanol 4 (empat) senyawa; flavanonol 4 senyawa)

Terpenoid (Monoterpen 19 senyawa, seskuioterpen 23 senyawa dan triterpen 1 senyawa); Steroid (sitosterol 7 (tujug) senyawa; stigmastrol 4 senyawa); asetogenin 140 senyawa). Jumlah senyawa metabolit sekunder yang telah dipelajari terdiri dari 113 senyawa alkaloid; 42 senyawa flavonoid; 43 senyawa terpenoid; 11 senyawa terpenoid dan 140 senyawa asetogenin. Semua senyawa metabolit sekunder yang telah diperoleh dari studi literatur dirangkum dalam tabel 1. Sebagai berikut :

**Tabel 1. Senyawa Metaboli Sekunder dalam Genus *Annona***

No	Nama Spesies	Bagian Tanaman	Senyawa Metabolit Sekunder	Referensi
1	<i>Annona amazonica</i>	Batang	Alkaloid aporphine (Cassyticin) oxoaporphine (liriodenine)	Pinheiro <i>et al.</i> , 2009
2	<i>Annona Acuminata</i>	Seluruh bagian tanaman	Alkaloid oxoaporphine (Homomoschatolin, liridenine liriodenine dan lysicamine)	Borup-Grochtmann and Kingston, 1982
	<i>Annona Ambotay</i>	Kayu	Alkaloid Quinolizidine (Geovanin) Oxoaporphine (liriodenine, O-metilmoscatolin) Flavonoid Flavonol (Kaempferol, Quercetin, (+)-dihydrokaempferol, (+)-dihydroquercetin, Flavonoid Flavonon (±)-eriodictiol, Steroid (5 $\alpha$ -stigmastan-3,6-dion dan sitosterol)	Oliveira <i>et al.</i> , 1987
4	<i>Annona atemoya</i>	Daun	Flavonol (Quercetin-3-O-rutinosida-7-O-glucosida, Quercetin-3-O-rutinosida-7-O-pentosida, Quercetin-3-O-rutinosida, Kaempferol-3-Galactosida-7-Rhamnosida, Quercetin-3-O-glucosida dan Kaempferol-3-O-glucosida Flavon (Luteolin-3-Galactosida-7-Rhamnosida, Luteolin-3-Glucosida-7-Rhamnosida, Apigenin-8-C-glucosida) Flavanol (Catechin dan Epicatechin).	Mannino <i>et al.</i> , 2020



			Alkaloid Aporphine (Annonaine, asimilobine, lanuginosine, liriodenine) Oxoaporphine ( lysicamine, Proaphorphine (stepharine, Pronuciferine)	Rabelo <i>et al.</i> (2015)
		Biji	Alkaloid azaantraquinolin (Cleistopholine)	Wu YC, 2005
		Buah	Monoterpen ( $\alpha$ -pinen, $\beta$ -pinen, myrcen, $\alpha$ -phellandren, $\alpha$ -terpinen, p-cymen, $\gamma$ -terpinen, $\alpha$ -fenchol, $\alpha$ -terpineol)	Pino, 2000
5	<i>Annona bullata</i>	Daun Cuba	Alkaloid aporphine ((R)-Anonaine) Oxoaporphine (liriodenine)	Sandoval-Lopez and Ripperger, 1986
		Kulit Batang	Asetogenin (Bullatencin, 4-deoxyasimicin dan uvariamisin I-IV) Acetogenin (bulatacin, dan bullatanocinon)	Hui <i>et al.</i> , 1989 dan 1992
		Kulit Batang	Asetogenin (bullatanocin, cis-bullatanocinon and trans-bullatanocinon, desacetyluvancin, bullatalicin, cis- and trans-bullatalicinon and 4-deoxiasimicin)	Gu, <i>et.al.</i> 1993Y
6	<i>Annona cacans</i>	Batang	Alkaloid isoquinolin (Aristololactam A-II, Aristololactam B-II, aporphine (asimilobin, michelalbin) Oxoaporphine (liriodenin) proaphorphine (stepharin)	Saito and Alvarenga, 1994
7	<i>Annona cherimola</i>	Daun	Alkaloid aporphine ((-)-anonain, (-)-asimilobine Oxoaporphine (liriodenin, , Lanuginosin, Lysicamin) proaphorphine (pronuciferin, (+)-stepharin)	Rabêlo 2015
			Alkaloid aporphine ((-)-anonain, Oxoaporphine (Liriodenin, Lanuginosin) Aphorphine (corytuberin, (+)-isoboldin, (+)-nornantenine) Isoquinolin ((+)-reticulin)	Villar <i>et al.</i> , 1985



		Proaporphine ((-)-stepharin)	
		Alkaloid Oxoaporphine (Liriodenin) Aphorphine (Anonaine, norruciferin) Quinolin (1,2-dimethoxy-5,6,6a,7-tetrahydro-4H-dibenzoquinoline-3,8,9,10-tetraol)	Rabêlo SV <i>et al.</i> 2015
	<b>Buah</b>	Monoterpen ( $\alpha$ -Pinen, terpinen-4-ol, $\beta$ -pinen, limonene, myrcen)	Pino JA. 2000
		Seskuiterpen (Germacren D) Monoterpen ( $\alpha$ -Pinen, terpinen-4-ol, $\alpha$ -tujen)	Pino 2011
	<b>akar</b>	Alkaloid quinolizidine (Corytenchin) oxoaporphine (isocorymine)	Martínez-Vázquez 2005
		Alkaloid aporphine (Roemerine, anonaine dan dehidrooemarine)	Chulia <i>et al.</i> , 1995
	<b>Biji</b>	Alkaloid aporphine ( +)annonain, lanuginosin) Quinolin (cleitopholin) Oxoaporphine (liriodenin)	Rios JL <i>et al.</i> ,1989
		Alkaloid aporphine (anonain) Oxoaporphine (Lanuginosin dan liriodenin)	Villar del Fresno <i>et al.</i> ,1983
		Asetogenin (2,4-cis-annocherionones, 2,4-trans-annocherionones, , 2,4-cis-isoannonacins, 2,4-trans-isoannonacins, cis-Annonacin) Alkaloid quinolin (Annocherine)	Woo <i>et al.</i> , 1999
		Asetogenin (Annocherimolin dan Annomolin)	Kim <i>et al.</i> , 2001
		Asetogenin (Annomocherin, Annomontacin dan Annonacin)	Kim <i>et al.</i> , 2001
		Asetogenin (Annogalen dan Annosenegalin)	Sahpaz <i>et al.</i> , 1996

			Asetogenin (Asimicin, Tucumanin)	Barrachina <i>et al.</i> , 2004
		<b>Batang</b>	Asetogenin (Aherimoline)	Chen, C.-Y <i>et al.</i> ,1997
			Asetogenin (Aromin-A dan squamosin)	Chen, C.-Y <i>et al.</i> ,1999a
			isoquinoline (doryphornine, thalifolin ,Aporphine ((-)-norstephalagin, (-)-romucosin, (+)- norisocorydin) Proaporphine ((+)-pronuciferin) Oxoaporphine (oxoasimilobin) Steroid ( $\beta$ -sitosterol-D-glucosida, stigmasterol-D-glucosida dan 6'-( $\beta$ -sitosterol-3-O- $\beta$ -glucopiranosidil)	Chen, C.-Y <i>et al.</i> ,1999b
		<b>Batang</b>	Alkaloid isoquinolin ((+)-Annomocherin A dan B) Quinolin (cherianoin/thalifolin, (-)-romucosin H)	Chen, C.Y <i>et al.</i> ,2001
		<b>Batang</b>	Alkaloid aporphine ((+)-annonain, (-)-anolobin, (-) asimilobin, (-)-corydin) Quinolizidine ((-)- corypalmin, (-)-discretamin)	Simeon, S <i>et al.</i> ,1989
8.	<i>Annona coricea</i>	Daun	Seskuiterpen (Bicyclogermacren, $\gamma$ -muurolen, $\delta$ -cadinen, (E)-caryopillen, spathulenol, $\alpha$ -patchoulen, sesquisabinene hidrat)	Siqueira <i>et al.</i> , 2011
		Biji	Asetogenin (Coriapentocin A, coriapentocin B)	da C Alves T <i>et al.</i> , 2014
		Akar	Asetogenin (Coriacyclodienin; coriacycloenin)	Silva ELMD <i>et al.</i> , 1997
			Asetogenin (Coriadienin dan Gigantetronenin)	Meneses da Silva <i>et al.</i> , 1996
			Asetogenin (Coriadienepoksin-A)	Gleye <i>et al.</i> , 2001
9.	<i>Annona cuneate</i>	Akar	Triterpen (squalene)	Khallouki <i>et al.</i> , 2011

10.	<i>Annona crassiflora</i>	Daun	Alkaloid Aporphine (anonaine, romucosin dan xylopin) Piperidine (annoretin)	Campos FR <i>et al</i> 2008 Egydio, 2013
			Flavonol (Kaempferol 3-O- $\beta$ -diglucosida, dan Kaempferol 3-O- $\beta$ -glucosida)	Rocha <i>et al.</i> , 2016
11	<i>Annona Diversifolia</i>	Biji	Alkaloid Oxoaporphine (liriodenin)	Cruz-Chacón 2011
			Asetogenin (Laherradurin dan cherimolin-2)	Schlie-Guzmán <i>et al.</i> , 2009
		<b>Akar</b>	Alkaloid oxoaporphine (liriodenin)	Cruz-Chacón, 2012
12	<i>Annona dioica</i>	Kayu	flavanol (quercetin 3-O- $\beta$ -galactoside, quercetin 3-O- $\beta$ -galactoside and kaempferol-3-O- $\beta$ -galactoside)	Formagio <i>et al.</i> , 2013
			Alkaloid Quinolizidine (Geovanin, Oxoaporphine (liriodenin, 1-aza-5,9,10-trimethoxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroanthracene) Aporphine (1,2-methylenedioxy-6 $\alpha$ ,7-dehydroaporphine-4(S)-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2(1H)-pyridinone)	Santos <i>et al.</i> , 2003
13	<i>Annona elliptica</i>	Daun	Alkaloid isoquinoline (Annonelliptin)	Sandoval <i>et al.</i> , 1985
		Batang	Alkaloid isoquinoline (Annonelliptin)	Sandoval <i>et al.</i> , 1985
14	<i>Annona foetida Mart</i>	Daun	Seskuiterpen ((E)-Caryophyllen, Bicyclogermacren, $\alpha$ -copaen, $\gamma$ -cadinen, viridiflorol, cis- $\beta$ -guaien, $\gamma$ -muurolen)	Costa <i>et al.</i> , 2009
		Kulit Batang	Alkaloid indole (Annomontin, N-hidroksiannomontin) Azaantraquinolin (O-metylmoschatolin) Oxoaporphine (liriodenin)	Costa EV <i>et al.</i> , 2006

		Ranting	Alkaloid indole (annomontin) Protoalkaloid (atherospermidin), Oxoaporphine (liriodenine) Azaantraquinolin (O- methylmoschatolin)	Costa EV <i>et al.</i> , 2011
15	<i>Annona glabra</i>	Daun	Alkaloid aporphine (-)-N- metilactinodaphnin, Isoquinoline (reticulin)	Yang and Chen, 1971 Castaneda <i>et al.</i> , 1994
			Seskuiterpen ( $\beta$ -caryopyllen, germacren D, $\alpha$ -cadinol, $\beta$ - elemen)	Thang <i>et al.</i> 2013
		Alkaloid aporphine ((-)- (6aS,7R)-7- hydroxyactinodaphnin, (-)- actinodaphnin, (-)-anolobin, (-)-asimilobin, (-)-N- metilactinodaphnine, (+)- boldin, (+)-norisodomestisin, (-)-roemerolin, (+)- magnoflorin) Isoquinoline ((+)-retikulin, (+)-1S,2S-retikulin N-oksida , Oxoaporphine (liriodenin, (-)- pallidin, Proaporphine ((+)-stepharin) Flavanol (Quercetin, Quercetin-3-O- $\beta$ -D- galactopyranosida)	Lee <i>et al.</i> , 2015	
		Batang	Alkaloid aporphine (Anonain, (-)-Anolobin, isoboldin) Oxoaporphine (asimilobin, liriodenin)	Yang and Chen, 1973
			Alkaloid aporphine (Anonain, Annonbrain, (-)-Anolobin, (-)- Anonain, Nornuciferin, Norushinsunin, Roemerin) Oxoaporphine (Asimilobin, Liriodenin, Lysicamin) Protoalkaloid (Atherospermidin, Azaantraquinolin (1-Aza-2- oxo-4-metil,1-2- dihidroantracen-9,10- antracenedion) Quinolizidin (Dehydrocorydalmin, Isoquinolin (Reticulin)	Chang <i>et al.</i> , 2000a

		Alkaloid oxoaporphine (Asimilobin, oxonantenin, , lysicamin, liriodenin, Isoquinolin (picnarrin, Quinolizidin (pseudopalmatin, pseudocolumbamin, palmatin, dehidrocoritencin Aporphine (norushinsunin, actinodapnin, hidroksinornuciferin, hidroksinornantenin, N-metilcorydine) Azaantraquinolin (5-O-methylmarcanin)	Rabêlo SV <i>et al.</i> , 2015
	Buah	Monoterpen ( $\alpha$ -pinene, limonen, $\alpha$ -phellandren, $\alpha$ -(E)-ocimen dan (E)- $\beta$ -ocimen)	Santos <i>et al.</i> , 1998 Bicas JL <i>et al.</i> , 2011
		Monoterpen (myrcen, (Z)- $\beta$ -ocimen, limonen dan $\alpha$ -pinen)	Pino <i>et al.</i> , 2002
	Buah	Steroid ( $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, $\beta$ -Sitosteryl-D-glucoside, Stigmasteryl-D-glucoside)	Hsieh <i>et al.</i> , 2004
	Buah dan batang	Alkaloid Aporphine ((-)-anonain, (-)-N-formilanonain, (-)-nornuciferin, (+)-nordomesticin, Annobrain Oxoaporphine ((-)-asimilobin, Liriodenin, Lysicamin, Quinolizidin ((-)-kikemanin, Dehydrocorydalmin Proaporphine ((+)-stepharin) Steroid (6-O-palmitoyl- $\beta$ -sitosteryl-D-glucosida, $\beta$ -sitosterol, $\beta$ -sitosteryl—glucosida, Stigmasterol, Stigmasteril-D-glucosida	Chang ., 2000
		Asetogenin (Annoglabayin, Annoglabasin A, B, C, D, E, F)	Chen ., 2004
	Biji	Asetogenin (Isodesacetyluvaricin)	Wu <i>et al.</i> , 2012



		Seluruh bagian tanaman	Alkaloid Oxoaporphine (Oxoglaucone)	Tian <i>et al.</i> , 2001
16	<i>Annona hayesii</i>	Kulit batang	Alkaloid azaantraquinolin (cleistopholine, annopholine, Proaporphine (Stepharin, Oxoaporphine ((-)- asimilobin, lisicamin, liriodenin) Aporphine ((-)-Nornuciferin, (-)-anonain, (-)-hidroksi-3-nornuciferin, (+)-Nordomesticin, (+)-litseferin, (+)-roemerin, (-)-nuciferin, (-)-norushinsunin)	Rasamizafy <i>et al.</i> , 1987 Leboeuf <i>et al.</i> , 1982b Wu <i>et al.</i> , 1993
17	<i>Annona hypoglauca</i>	Batang	Alkaloid Aporphine (actinodaphin, anonain, isoboldin, nornuciferin)	Rinaldi MVN <i>et al.</i> , 2017
18	<i>Annona montana</i>	Daun	Alkaloid Aporphine (anonain, isoboldin, xylopin) Oxoaporphine (asimilobin, , Protoalkaloid (argentinin, atherosperminin) Isoquinolin (coclaurin, dan reticulin)	Leboeuf <i>et al.</i> , 1982b
			Alkaloid piperidin (Annoletin) Protoalkaloid (argentinin) Oxoaporphine (liriodenin, Flavonol (annulatin) Steroid (Sitosterol- $\beta$ -D-glukosida)	Wu <i>et al.</i> , 1993
			Alkaloid piperidin (Annoletin) Protoalkaloid (Argentinin, Oxoaporphine (Liriodenin) Flavonol (Annulatin, , Steroid ( $\beta$ -sitosterol, $\beta$ -sitosterol- $\beta$ -D-glucosida	Wu <i>et al.</i> , 1995
			Asetogenin (cis-corosolon, annocatalin, annonacin, annonacinon, solamin, dan corosolon)	Liaw <i>et al.</i> , 2002
		Biji	Asetogenin (annomontacin, annonacinon dan annonancin)	Jossang <i>et al.</i> , 1991

			Asetogenin (muricin H, muricin I, cis annomontacin, annonacin, annonacinone, annomontacin, murisolin, dan xylomaticin)	Liaw <i>et al.</i> , 2002
			Acetogenin (montalicin G dan H, monlicin A dan B, (+)-monhexocin dan (-)-monhexocin, murisolin, 4-deoksiannomontacin dan muricatacin)	Liaw <i>et al.</i> , 2005
		Buah dan Daun	Acetogenin (anmontanin A-C, murisolin dan annonacin)	Mootoo <i>et al.</i> , 2000
		Batang	Steroids ( $\beta$ -sitosterol and $\beta$ -sitosterol- $\beta$ -D-glucoside)	Wu <i>et al.</i> , 1995
		Batang dan Kulit Akar	Alkaloid Indole (Annomontin, methoxyannomontin) Aporphine (Anonain) Oxoaporphine (Asimilobin, liriodenin, isocorymine) Protoalkaloid (Argentinin, atherosperminin) Isoquinoline (Coclaurin, reticulin)	Leboeuf <i>et al.</i> , 1982b
19	<i>Annona muricata</i>	Daun	Asetogenin (Annopentocins A, B, dan C, muricoreacin, murihexocin(acetogenins,Zeng 1998)	Zeng <i>et al.</i> , 1998
			Monoterpen ( $\alpha$ -pinen, $\beta$ -pinen, p-mentha-2,4(8)-dien, $\beta$ -elemen, Seskuitерpen (bicycloelemen dan germacren D, $\beta$ -cariophillen, $\beta$ -cadinen, epi- $\alpha$ -cadinol dan $\alpha$ -cadinol)	Pe'lissier <i>et al.</i> , 1994 Kossouoh <i>et al.</i> , 2007
			Asetogenin ((2,4-cis)-10R-annonacin-A-on, (2,4-trans)-10R-annonacin-A-on, dan Annomutacin)	Fenge, 1995
			Asetogenin (Annohexocin, Murihexocin A, Murihexocin B, Annopentocins A, B, C, cis-annomuricin-D-on, trans-annomuricin-D-on)	Zeng <i>et al.</i> , 1995

		Asetogenin (Annomuricin A, B, C, Muricatocin C, Muricatocin A, B)	Wu <i>et al.</i> , 1995a
		Asetogenin (Muricoreacin, Murihexocin C)	Kim <i>et al.</i> , 1998a
		Asetogenin (Annocatalin, cis-corosolon dan Annonacinon)	Liaw <i>et al.</i> , 2002
		Asetogenin (Goniothalamycin, Isoannonacin)	Luna Jde <i>et al.</i> , 2006
		Asetogenin (Corosolon)	Villa-Nova <i>et al.</i> , 2011
		Alkaloid Aporphine (Anonain, Isolaurelin) Isoquinolin (coclaurin)	Fofana <i>et al.</i> , 2011
		Alkaloid Isoquinolin((R)-4-O-methylcoclaurin, (R)-O,O-dimetilcoclaurin Aporphine ((R)-anonain, (S)-Norcoridin, Annonamin)	Matsushige <i>et al.</i> , 2012
		Monterpenoid ( $\alpha$ -pinen, $\beta$ -pinen, p-mentha-2,4(8)-dien, $\beta$ -elemen, campen ) Seskuiterpen (bicycloelemen dan germacren D, $\beta$ -cariophillen, $\beta$ -cadinen, dan bisabolen)	Thang <i>et al.</i> , 2012
		Protoalkaloid (Argentinin Flavanol (Catechin, Epicatechin, Flavonol (Kaempferol, Kaempferol 3-O-rutinosida, Quercetin 3-O-glucosida, Quercetin 3-O-neohispredosida, Quercetin 3-O-robinosida, Quercetin 3-O-rutinosida)	Nawwar <i>et al.</i> , 2012
	Daun dan Biji	Asetogenin (Annocatacin A, Annocatacin B)	Chang <i>et al.</i> , 2003
		Asetogenin (Annocatalin, cis-corosolon)	Liaw <i>et al.</i> , 2002
	Buah	Alkaloid Aporphine (Annonain, nornuciferin) Oxoaporphine (asimilobin)	Hasrat <i>et al.</i> ,

		Monoterpen (1,8-cineol dan linalool) Seskuiterpen ( $\beta$ -caryophyllen,	Jirovetz <i>et al.</i> , 1998
	Biji	Asetogenin (cis-annonacin, cis-annonacin-10-one, cisgoniothalamicin, arianacin dan javoricin).	Rieser <i>et al.</i> , 1996
		Asetogenin (Donhexocin, Murihexol)	Yu <i>et al.</i> , 1998
		Asetogenin (Cohibins C, Cohibins D)	Gleye <i>et al.</i> , 2000
		Asetogenin (2,4-cis-Gigantetrocinon, 2,4-trans-gigantetrocinon, 2,4-trans-isoaiinonacin, 2,4-trans-Isoannonacin-10-on, Annomontacin, Gigantetrocin-A, B, Gigantetronenin, Muricatenol)	Li <i>et al.</i> , 2001
		Asetogenin (Longifolicin, Muricin A, B, C, D, E, F, G)	Chang and Wu, 2001
		Asetogenin (cis-annomontacin, Muricin H, I, Murisolin, Xylomaticin)	Liaw <i>et al.</i> , 2002
		Asetogenin (Corossolon dan annonacinon) Kumarin scoparon	Vila-Nova <i>et al.</i> , 2013
	Kulit Batang	Asetogenin (Muricatin A, Muricatin B, Muricatin C)	Chang and Wu, 2001
	Pericarp	Asetogenin (Annomuricin A, Annonacin A)	Jaramillo <i>et al</i> 2000
	Akar	Asetogenin (Chatenaytrienins-1, 2, 3, Muricadienin, Muridienins-1, 2, 3, 4, cis-panatellin, cis-reticulatacin, cis-reticulatacin-10-on, cis-solamin, cis-uvariamicin IV, Cohibins A, Cohibins B, Coronin, Montecristin)	Gleye <i>et al.</i> , 1998

20	<i>Annona nutans</i>	Daun	Flavonol (quercitrin; quercetin-3-O -rhamnoside, Rutin; quercetin-3-O – rutinosa, robinin; kaempferol 3-O galactoside-rhamnoside-7-O -rhamnoside, quercetin-3-O-β-D-galaktopiranosida)	Silva, 2015
		Kulit Akar	Asetogenin (Chatenaytrienin-1, 2,3, 4)	Gleye <i>et al.</i> , 1998
		Akar	Asetogenin (Cohibins C, Cohibins D)	Gleye <i>et al.</i> , 2000
21	<i>Annona paludosa</i>	Kulit akar	Alkaloid Aporphine (Anonain, Oxoaporphine (asimilobin, isocorymine) Isoquinolin (reticulin, scoulerin)	Laprevote <i>et al.</i> , 1988
22	<i>Annona pickelli</i>	Daun	Alkaloid Oxoaporphine (Asimilobin, liriodenin, lysicamin) Alkaloid Aporphine (nornuciferin)	Dutra LM <i>et al.</i> , 2012
			Seskuiterpen (Bicyclogermacren, (E)-cariopillen, α-copaen, α-humulen)	Costa EV <i>et al.</i> , 2013
			Seskuiterpen (Bicyclogermacren, (E)-cariopillen, δ-cadinen, α-copaen, and alloa-aromadendren)	Costa EV <i>et al.</i> , 2011a
		Kulit Batang	Alkaloid Aporphine (Anolobin) Quinolizidin (stepolidin, Proaporphine (stepharin, Flavon (Orientin, Oxoaporphine (Lysicamin, liriodenin, asimilobin Isoquinolin (Juziphin, coclaurin Quinolizidin (discretamin) Protoalkaloid (atherospermidin)	Costa EV <i>et al.</i> , 2015



23	<i>Annona purpurea</i>	Daun	Alkaloid Oxoaporphine (oxopurpurein, Oxoglaucin oxonuciferin/Lysicamine) Aporphine ((+)-predicentrin, (-)-glaucin, Thalicsimidine / purpureine, N-formyl-purpurein, dehydrolirinidin, 7-hidroxydehydroglaucine Proaporphine (Glaziovin) Protoalkaloid (Thalicpurein) Flavonol (quercetin-3-O-rhamnosida, kaempferol-3-O-rhamnosida, isorhamnetin-3-O-rhamnosida)	Chang <i>et al.</i> , 1998
			Asetogenin (Bullatalicin; purpureacin-2; rolliniastatin-1; rolliniastatin-2; sylvaticin)	Laguna-Hernández G <i>et al.</i> , 2017
		Batang	Alkaloid Oxoaporphine (O-Methylatheroline, Oxopurpurein) Proaporphine (Glaziovin, Stepharin) Aporphine (Norpurpurein, Purpurein, Isocoridin, O-Demetilpurpurein, O-Metilcassfilin, dan Ocoteine)	Sonnet and Jacobson, 1971
			Alkaloid Aporphine (Anonaine) Protoalkaloid (Atherospermidine), Oxoaporphine (Liriodenin) Steroid (Sitosterol dan stigmasterol)	Castro <i>et al.</i> , 1996
	Biji	Asetogenin (Purpuracenin, purpurenin, purpurediolin)	Laguna-Hernández G <i>et al.</i> , 2017	
24	<i>Annona reticulata</i>	Daun	Seskuiterpen (Germacren D, spathulenol, elemol, $\alpha$ -copaen, $\alpha$ -eudesmol) Monoterpen ( $\alpha$ -pinen, $\beta$ -pinen, $\delta$ -cadinen, terpinen-4-ol, $\alpha$ -terpineol)	Ogunwande IA <i>et al.</i> , 2006, Pino JA. 2010
			Alkaloid Oxoaporphine (Lanuginusine, liriodenine lysicamin)	Nakano D <i>et al.</i> , 2011

		Asetogenin (Rolliniastatin 2, squamone, annoreticuin-9-one, solamin, annomonicin)	Nirmal SA <i>et al.</i> , 2010 Bhalke RD and Chavan MJ, 2011
		Asetogenin (annoreticuin-9-one, squamone, solamin, annomonicin, rolliniastatin-2, annonaretin A) asam kaurenoat, 9-taraxerol, , asam 16 $\alpha$ -hydro-19-al-ent-kauran-17-oat, asam 17-acetoxy-16 $\beta$ -ent-kauran-19-oat, asam 16 $\alpha$ -hidro-ent-kauran-17,19-dioat, dan (2S)-di-O-metilquiritigenin) Steroid ( $\beta$ -sitosterol, 6 $\beta$ -hydroxystigmast-4-en-3-one)	Thang <i>et al.</i> , 2013
	Daun dan Kulit Batang	Monoterpen (sabinen)	Thang <i>et al.</i> , 2013
	Batang dan Kulit batang	Seskuiterpen (bicycloelemene)	Thang <i>et al.</i> , 2013
	Buah	Monoterpen (Terpinen-4-ol)	Bartley JP, 1987
		Monoterphen ( $\alpha$ -Pinen, $\beta$ -pinen) Seskuiterpen (Germacren D)	Pino JA, 2000
		Monoterpen (Limonen)	Augusto F <i>et al.</i> , 2000
		Monoterpen ( $\alpha$ -pinene, $\beta$ -pinene, Limonene, Myrcene, Terpinen-4-ol) Seskuiterpen (Germacrene D)	Pino JA <i>et al.</i> , 2003
	Biji	Acetogenin (annoreticuin, annoreticuin-9-one, bullatacin, squamocin, (2,4-cis and trans)-bullatacinone dan cis - / trans-murisolinon)	Chang <i>et al.</i> , 1997

			Asetogenin (annoreticuin, annoreticuin-9-one, bullatacin, squamocin, (2,4-cis and trans)-bullatacinone dan cis - / trans-murisolinon, squamocin, trans-bullatacinon, trans-isomurisolenin, trans-murisolinon)	Chang <i>et al.</i> , 1998
			Asetogenin (Annonacin)	Yuan <i>et al.</i> , 2003
			Monoterpen ( $\gamma$ -terpinen)	Ogunwande <i>et al.</i> , 2006
			Alkaloid Isoquinolin (Cycloreticuln A dan Cycloreticuln B)	Wele A <i>et al.</i> , 2008
			Acetogenin (Annoreticuin, Bullatacin, Squamosin dan Rolliniastatin)	Bhalke RD <i>et al.</i> , 2011
			Monoterpen (camphene, $\alpha$ -copaene, $\beta$ -elemene) Seskuiterpen ( $\beta$ -caryophyllene, $\beta$ -bisabolene, $\delta$ -cadinene, Germacrene D)	Thang <i>et al.</i> , 2013
			Alkaloid Oxoaporphine (Liriodenine) Aporphine (norushinsunin) Isoquinoline (reticuln)	Suresh HM <i>et al.</i> , 2012
		Kulit Akar	Alkaloid Aporphine (Anonaine, Michelalbin, Oxoaporphine (Oxoushinsunine) Isoquinolin (Reticulin)	Nirmal SA <i>et al.</i> , 2010
25	<i>Annona rugulosa</i>	Daun Brazil	Alkaloid aporphine (anonaine, nornantenine, N-nornuciferine, xylopine, norisocorydine, litseferine, asimilobine dan isoboldine) oxoaporphine alkaloid (lanuginosine, liriodenine) isoquinoline alkaloids (reticuln, N-methylcoclaurine) Steroid ( $\beta$ -sitosterol dan stigmasterol)	Vendramin <i>et al.</i> , 2013

26	<i>Annona salzmannii</i>	Daun	Terpenoid (Bicyclogermacren, (E)-caryophyllen dan $\alpha$ -copaen)	Costa EV <i>et al.</i> , 2011a
			Alkaloid (Anonaine; norcorydine; liriodenine; asimilobin)	Fofana S <i>et al.</i> , 2012
			Terpenoid Seskuiterpen ( $\delta$ -Cadinen, (E)-caryopyllen, $\alpha$ -copaen, bicyclogermacren, germacren D)	Costa EV <i>et al.</i> , 2013
		Batang	Alkaloid Aporphine (Anonain, Asimilobin, Liriodenin) Alkaloid Azaantraquinolin (Cleistopholine) Alkaloid Isoquinolin (Reticulin)	Costa EV <i>et al.</i> , 2011a
		Kulit batang	Alkaloid Aporphine (Anonain, Isoboldin, Laurelliptin) Alkaloid Isoquinolin (Reticulin)	Paulo <i>et al.</i> , 1992
			Terpenoid Sesukiterpen (caryophyllen oxida, thulenol, selin-11-en-4a-ol) Steroid (stigmast-4-en-3-on, b-sitosterol) Alkaloid Azzantraquinolin (cleistopholine) Alkaloid Oxoaporphine (Liriodenin) Alkaloid Aporphine (anonain, xylopin, asimilobin) Alkaloid Isoquinolin (reticulin)	Oliveira da Cruz <i>et al.</i> , 2011
			Alkaloid Aporphine (Anonaine; xylopine;) Alkaloid Isoquinolin (reticuline; ) Alkaloid Oxoaporphine oxolaureline; liriodenine; Alkaloid Azaantraquinolin (cleistopholin)	Costa EV <i>et al.</i> , 2013 Li HT <i>et al.</i> , 2013 Cruz PEO <i>et al.</i> , 2011
			Alkaloid Aporphine (Anonain)	Li HT <i>et al.</i> , 2013

			Alkaloid Aporphine (Anonain, Asimilobin, Liriodenin, Xylopin) Annona Isoquinolin (Reticulin)	Costa <i>et al.</i> , 2013
27	<i>Annona senegalensis</i>	Daun	Alkaloid Aporphine ((-)-roemerin, (-)-isocorydin)	You <i>et al.</i> , 1995
			Alkaloid Aporphine (Roemerine; anonaine; nornuciferine; isoboldine) Alkaloid Oxoaporphine (liriodenine; ) Alkaloid Isoquinolin (coclaurine)	Magadula JJ <i>et al.</i> , 2009 Lall <i>et al.</i> , 2017
			Terpenoid Sesquiterpen (Germacren D, $\beta$ -caryopyllen, $\gamma$ -cadinen, $\alpha$ -humulen)	Nébié RHC <i>et al.</i> , 2005
		Biji	Asetogenin (Annogalen dan Annosenegalin)	Sahpaz S <i>et al.</i> , 1996
		Semua bagian	Flavonoid antocyanidin ( (+)-catechin ) Alkaloid Aporphine ((-)-anonaine , (+)-nornantenin dan (-)-asimilobine )	Lall N <i>et al.</i> , 2017
		Akar	Asetogenin (Annogalen, gigantetronenin, squamocin, glaucanisin, glaucanetin, goniotalamicin)	Zeng L <i>et al.</i> , 1996 Fall D <i>et al.</i> , 2008
28	<i>Annona sericea</i>	Daun	Alkaloid Aporphine (3-Hydroxy-nornuciferin, Isoboldin, Nornantenin, Nornuciferin) Alkaloid Oxoaporphine (Lisicamin, (S)-N-Metillcoclaurin, Oxonantenin dan (S)-Reticulin)	Campos <i>et al.</i> , 2008



29	<i>Annona spinescens</i>	Akar	Alkaloid Aporphine ((-)-Anonain, (+)-Norbracteolin, (+)-Nordomesticin, (-)-Norushinsunin, (-)-Pessoin, Alkaloid Proaporphine ((-)-Stepharin,) Alkaloid Oxoaporphine (Liriodenin)	Queiroz <i>et al.</i> , 1996
		Kulit batang	Alkaloid (+)-Bracteolin, (+)-Reticulin, dan (-)-Spinisin	Queiroz <i>et al.</i> , 1996
30	<i>Annona squamosa</i>	Daun	Terpenoid Seskuiterpen (T-muurolol; caryophyllen, germacren D, $\beta$ -elemene, T-cadinol, $\beta$ -cedrene, bicyclogermacren ) Terpenoid Monoterpen (cadinan, carvon, linalool, $\beta$ -pinen, sabinen, $\alpha$ -pinen)	Joy B and Rao JM, 1997
			Acetogenin (O-metilarmepavin) Alkaloid (benzylisoquinolinat)	Vila-Nova <i>et al.</i> , 2011
			Asetogenin (Murihexocin C)	Mazahery ARF <i>et al.</i> , 2009
			Alkaloid Oxoaporphine (liriodenine, lysicamine; oxophoebine) Alkaloid Aporphine (annonaine, roemerine; lanuginosine; corydine) Isoquinolin (Reticuline, O-methylarmepavine, N-methylcoclaurine)	Vendramin ME <i>et al.</i> , 2013 Dholvitayakhun A <i>et al.</i> , 2013 Nakano D <i>et al.</i> , 2013 Baskar R <i>et al.</i> , 2007 Lebrini M <i>et al.</i> , 2010
			Corypalmine, sanjoinine, norlaureline, norcodeine, oxalanobie, aporphine	<a href="#">Shami, 2017</a>
		Ranting	Alkaloid Aporphine (lanuginosin ) (o-Methylarmepavine; n-methylcorydaldine; anomuricine; lanuginosin)	Vila Verde GM <i>et al.</i> , 2003

	Batang	Terpenoid (10-nor-ent-kauran-4 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17-triol; 16 $\alpha$ ,17-dihidroksi-ent-kauran-19-al; asam 16 $\alpha$ ,17-dihidroksi-ent-kauran-19-oat; asam 16 $\alpha$ -hidro-19-al-ent-kauran-17-oat; 16 $\beta$ ,17-dihidroksi-ent-kauran-19-al; asam 16 $\beta$ ,17-dihidroksi-ent-kauran-19-oat; asam 16 $\beta$ -hidro-ent-kauran-17,19-dioat; asam 16 $\beta$ -hydroxy-17-acetoksi-ent-kauran-19-oat; asam 17-hidroksi-16 $\beta$ -ent-kauran-19 oat; asam 4 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-ent-kauran-17-oat, asam ent-kaur-16-en-19-oat)	Yang <i>et al.</i> , 2004
	Kulit Batang	Asetogenin (Squamotacin)	Oberlies NH <i>et al.</i> , 1997
Asetogenin (Squamotacin, cis-4-deoxyannoreticuin, Molvizarin; mosin B; mosin C; parviflorin, 2,4-cis-Mosinone A, 2,4-trans-Mosinone A)		Hopp DC, 1997	
Asetogenin (4-Deoxyannoreticuin; annoreticuin-9-one; bullacin B)		Hopp DC <i>et al.</i> , 1998	
	Buah	Terpenoid monoterpen ( $\alpha$ -pinene, Sabinene, Limonene)	<a href="#">Andrade</a> <i>et al.</i> , 2000
	Biji	Asetogenin (Motrilin)	Oberlies NH <i>et al.</i> , 1997
Asetogenin (Cyclosquamosin A, C, D, E, F, G)		Morita H <i>et al.</i> , 1999	
Asetogenin (Tripoxyrollin, Uvariamicin I)		Tormo JR <i>et al.</i> , 1999	
Asetogenin (Squamocin-O1; squamocin-O2)		Araya H <i>et al.</i> , 2002	
Asetogenin (Squamostolide)		Xie HH <i>et al.</i> , 2003	

			Asetogenin (Bullatacin/squamocin G/annonarecticin, Squamocin B, C, D, E, F, H, I, J, K, L, Squamostanin B, Squamostatin D)	Araya H, 2004
			Asetogenin (Annotemoyin-1, 2, squamocin)	Rahman MM <i>et al.</i> , 2005
			Asetogenin (Cherimolin-1; cherimolin-2)	Yu JG <i>et al.</i> , 2005
			Siklopeptida (squamosins A–G, cyclosquamosins A–G)	Morita <i>et al.</i> , 2006
			Asetogenin (squaafosacin B, C, F dan G, Squadiolin A-C, cisannotemoyin 1)	Liaw CC <i>et al.</i> , 2008
			Asetogenin (Cherimolacyclopeptide B, Cyclosquamosin H; cyclosquamosin I; squamin A; squamin B)	Yang YL <i>et al.</i> , 2008
			Asetogenin (Corepoxylone, diepomuricanin A, diepomuricanin B, dieporeticenin; dieposabadelin, dotistenin, glabrencin B, lepirenin, bullatencin, reticulatain-1, reticulatain-2, squamocenin, Uvariamicin II)	Ndob IBB <i>et al.</i> , 2009
			Asetogenin (Squamostanin A, B)	Yang HJ <i>et al.</i> , 2009
			Asetogenin (Annoglaxin, epoxyrolin B, murisolin, neo-desacetyluvaricin, neo-epoxyrolin, Squamostatin C)	Li X <i>et al.</i> , 2010
			Asetogenin (Bullatacin/squamocin G/annonarecticin, Squamostatin A, D, uvarigrandin A)	Chen Y <i>et al.</i> , 2011

		Asetogenin (Bullatacin/squamocin G/annonareticin, Squamocin H, L)	Dang QL <i>et al.</i> , 2011
		Asetogenin (Annosquacin A, B, C, D, Annosquatin B, Solamin, Uvariamicin II)	Chen Y <i>et al.</i> , 2012
		Asetogenin (Squamocin M, 12,15-cis-squamostatin A)	Xu SS <i>et al.</i> 2012
		Asetogenin (Bullatacin/squamocin G/annonareticin, Annosquatin B)	Chen Y <i>et al.</i> 2013
		Asetogenin (Squamocin M, 12,15-cis-squamostatin A)	Jayendra M <i>et al.</i> , 2013
		Asetogenin (Annosquamin A, B, C)	Yuan F <i>et al.</i> , 2015
		Asetogenin (Squamocin-I; squamocin-II; squamocin-III; squamoxinone-D)	Miao YJ <i>et al.</i> , 2015
		Alkaloid Aporphine (Asimilobine, annonaine, nornuciferine) Alkaloid Oxoaporphine (liriodenine) Alkaloid Quinolidin (corypalmine) Alkaloid Isoquinolin (reticuline)	<a href="#">Pinto <i>et al.</i>, 2017</a>
		Steroid (Ergost-5-en-3-ol, $\gamma$ -sitosterol)	<a href="#">Zahid <i>et al.</i>, 2017</a>
	Kulit	Terpenoid (Caryopyllen oxide dan 18-Acetoksi-ent-kaur-16-en)	Chavan <i>et al.</i> , 2010 dan 2011;
	Kulit Batang	N-nitrosoxylopine, roemerolidine, duguevalline	Jonhs <i>et al.</i> , 2011

		Ranting	1- (4- $\beta$ -D-glukopiranosiloksifenil) -2- ( $\beta$ -D-glukopiranosiloksi) -etana); Alkaloid (+) - O-methylarmepavine, N-methylcorydaldine, isocorydine	Yadav <i>et al.</i> , 2012
31	<i>Annona stenophylla</i>	Kulit akar	fenolik, total alkaloid dan flavonoid	Walter Verengai <i>et al.</i> , 2017
32	<i>Annona sylvatica</i>	Daun	Terpenoid (Hinesol, z-Cariopillen, $\beta$ -Maalien, $\gamma$ -Gurjunen, Silphiperfol-5-en-3-ol; Ledol; Cubecol-1-epi, Muurola-3,5-dien)	Formagio <i>et al.</i> , 2013
		Daun	Flavonoid Flavonol (quercetin) Flavonoid Flavon (luteolin)	Rafaele CP Araujo <i>et al.</i> , 2014
33	<i>Annona tomentosa</i>	Daun	Flavonoid Flavon (Apigenin-7-O-glucosida kaempferol-3-O-glucosida) Flavonoid Flavonol (kaempferol-3-O-arabinosida Kaempferol-3-O-galactoside kaempferol-3-O-rhamnosida Scutellarein-6-O-galactosida Hispidulin-7-O-glucosylglucosida Luteolin-6-hydroxy-7-O-rhamnosylglucosida	Santos DY <i>et al.</i> , 2000
34	<i>Annona vepretorum</i>	Daun	Alkaloid Aporphine (lanuginosin) Alkaloid Oxoaporphine (lysicamin, oxonantenin, liriodenin) Alkaloid Isoquinolin 1,3,6,6-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-on)	Fofana S <i>et al.</i> , 2012
			Alkaloid Isoquinolin (1,3,6,6-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-on, Alkaoid Aporphine (lanuginosin) Alkaloid Oxoaporphine oxonantenin, lysicamin)	Fofana S <i>et al.</i> , 2012



			Terpenoid Seskuiterpen (Bicyclogermacren, spatulenol, germacren D) Terpenoid Monoterpen p-cimen, $\alpha$ -Phellandren, (E)- $\beta$ - ocimen, $\alpha$ -pinen)	Lima JPS <i>et al.</i> , 2012
			Terpenoid Monoterpen ( $\alpha$ -phellandren) Terpenoid Seskuiterpen (Bicyclogermacren, Spathulenol)	Meira <i>et al.</i> , 2014

### 4.3 Bioaktivitas Spesies *Annona*

#### 4.3.1 Antioksidan

Asam askorbat, flavonoid, polifenol, dan EO dari *Annona squamosa*, *Annona pickelii*, dan *Annona salzmannii* menunjukkan aktivitas antioksidan yang signifikan seperti yang diungkapkan oleh radikal oksigen uji absorbansi (ORAC) dan 1,1-difenil-2-pikrihidrazil (DPPH) (Costa EV *et al.* 2011, Nandhakumar. E, *et al.* 2013). Ekstrak metanol kulit akar *Annona cuneate* menunjukkan antioksidan tertinggi kapasitas (nilai IC<sub>50</sub> 1,38 mg/ml) jika dibandingkan dengan etanol, ekstrak air (Khallouki F. *et al.*, 2011). Demikian pula ekstrak hidrometanol dan etil asetat daun *Annona dioica* menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih baik dengan nilai IC<sub>50</sub> 10,57 dan 8,53 g/ml, masing-masing (Formagio AS *et al.*, 2013).

Ekstrak metanol, etanol dan dimetil formamida (DMF) dari *Annona cherimola* telah diuji untuk aktifitas antioksidan menggunakan 2,2-dipenil-1-picrylhidrazil (DPPH) penangkal radikal anion superoksida. Kekuatan antioksidan pereduksi besi dan setara trolox untuk uji kapasitas antioksidan. Trolox digunakan sebagai standar untuk seluruh uji antioksidan. Semua ekstrak menunjukkan aktivitas penangkal radikal DPPH yang baik. Ekstrak DMF menunjukkan potensi antioksidan paling kuat diikuti oleh metanol dan ekstrak etanol (Barreca *et al.*, 2011). Daging buah dan kulitnya telah diekstrak dengan etanol kemudian diuji aktivitas antioksidannya. Dengan cara, kemampuan chelating logam ekstrak diukur dengan menggunakan uji aktivitas pengkelat Fe<sup>2+</sup> pada konsentrasi 31,3, 62,5, 125, 250, 300 dan 500 g/mL. Ekstrak menunjukkan aktivitas antioksidan bervariasi tergantung dosis. Aktivitas antioksidan dari ekstrak kulit lebih kuat dari ekstrak pulp. Aktivitas chelating logam dari kulit ekstrak lebih dari ekstrak pulp dengan

nilai IC<sub>50</sub> 79,6 dan 115,8 g/mL. Hasil mengungkapkan bahwa kapasitas antioksidan yang kuat dan aktivitas pemulungan radikal bebas mungkin karena perbedaan senyawa gugus hidroksil fenolik yang ada dalam buah (Loizzo *et al.* 2012).

Ekstrak kulit kayu *Annona salzamanii* telah diisolasi senyawa alkaloid aporphine seperti anonaine, asimilobine, cleistopoline, liriiodenine, reticuline yang dilakukan uji antioksidasi. Asimilobine merupakan senyawa alkaloid aporphine yang memiliki aktifitas antioksidan yaitu 2.09 Trolox sedangkan anonain 0,8 Trolox. Hal ini dipengaruhi oleh strukturnya yaitu adanya gugus hidroksil fenolik dan metoksil yang dimiliki asimilobin yang lebih efektif dibanding adanya gugus metilendioksi yang dimiliki anonain. Daun *Annona pickelli* Bicyclogermacrene (20,3%), (E)-cariopillen (19,9%),  $\delta$ -cadinen (15,3%),  $\alpha$ -copaen (10,0%), dan alloaromadendren (5,7%) telah diekstrak dari daun *Annona salzamanii* memiliki aktifitas antioksidan yang signifikan (Costa *et al.*, 20110). Aktivitas antioksidan discretamin dan asimilobin pada bagian kulit batang *Annona* ini telah ditunjukkan dengan ORAC (Oxygen Radical Absorbance) Capacity assay dengan nilai 2,10 dan 2,09 mol ekivalen trolox.g<sup>-1</sup>, masing-masing (Costa EV *et al.*, 2015).

Berdasarkan informasi yang diperoleh dari beberapa jurnal yang telah melakukan uji antioksidan dapat disimpulkan senyawa metabolit sekunder flavonoid dan alkaloid aporpinoid yang memiliki aktifitas antioksidan yang tinggi. Hal ini disebabkan karena adanya gugus hidroksil fenolik dan metoksil.

#### 4.3.2 Antikanker

Selain *Annona muricata*, spesies seperti *Annona squamosa*, *Annona cherimola*, dan *Annona senegalensis* adalah di antara mereka yang aktif melawan tumor dengan multidrug resistivitas. *Annona squamosa* telah menunjukkan aktivitas antitumor yang lebih tinggi secara signifikan terhadap Sel MCF-7, HCT-116, KB-3-1, dan HepG2. Aktivitas antitumor ini lebih lanjut dikonfirmasi dengan studi in vivo yang dilakukan pada tikus dengan sel hepatoma H22 dan juga melawan tumor AD-5 (Chen Y *dkk.*, 2011 dan 2012, Yang C *et al.*, 2015). Mekanisme yang mungkin terlibat adalah induksi apoptosis pada sel tumor yaitu melalui keterlibatan stres (De Pedro *et al.*, 2013, Pandey N, 2011, Pardhasaradhi BV *et al.*, 2004 dan 2005). Campuran ACG (Acetogenin) dan epimer seperti annomolon A, annomolon

B, dan 34-epi annomolon A,B pada *Annona cherimola* menunjukkan penghambatan selektif kompleks mitokondria I dan spesifisitas terhadap garis tumor yang berbeda dari sel (De Pedro *et al.*, 2013). Begitu juga senyawa aktif dari kulit akar *Annona senegalensis* menunjukkan antitumor yang sangat kuat aktivitas melawan 180 sel tumor asites. Studi *in vivo* telah menunjukkan bahwa 100 mg/kg adalah dosis optimal untuk konsumsi harian tikus. Dosis ini telah menunjukkan penghambatan lengkap tumor dan menyebabkan kelangsungan hidup diperpanjang selama sekitar 60 hari juga karena tidak ada toksisitas yang diamati pada tikus yang diuji (Durodola, 1975)

Beberapa alkaloid aporphine, terutama (-)-roemerine, yang diisolasi dari daun apel custard liar, meningkatkan respons yang dihasilkan oleh vinblastine terhadap sel KB-V1 atau KB-3 yang resistan terhadap banyak obat ( $ED_{50} > 20$  g/mL). Alkaloid ini tampaknya berfungsi dengan berinteraksi dengan P-glikoprotein dalam vesikel membran sel KB-V1 multidrug-resistant (You, M *et al.*, 1995). Daun *Annona muricata* juga berkhasiat untuk mengurangi penyakit lambung, mengusir cacing parasit dan, Selain itu, ekstrak kasar dari kulit kayu memiliki aktivitas anti-virus terhadap virus herpes simpleks tipe 1. Ekstrak dan senyawanya juga menunjukkan aktivitas antikanker terhadap kanker payudara. Alkaloid, (-)-coclaurine, (+)-reticuline, argentinine, atherosperminine, dan (+)-xylophine adalah diisolasi dari akar *Annona muricata* Indonesia dimana (-)-coclaurine, (+)-reticuline adalah tidak beracun terhadap garis sel kanker suspensi manusia (sel leukemia HL-60) dan dua sel fibroblastic garis (sel kanker paru-paru A549 dan sel kanker hati HepG2). (+)-Xylophine menunjukkan  $IC_{50}$  terendah nilai mulai dari sekitar 20-80 M (Nugraha *et al.*, 2019). Alkaloid isocoreximine diisolasi dari *Annona cherimola*, pada konsentrasi 50  $\mu$ g/mL menunjukkan sitotoksisitas terhadap K-562, U-251, PC-3, HCT-15, dan MCF-7 dengan % penghambatan viabilitas sel masing-masing 94,15%, 65,23%, 78,71%, 63,05%, dan 85,76%. Isocoreximine menunjukkan aktivitas sitotoksik *in vitro* terhadap K-562, U-251, PC-3, HCT-15, dan MCF-7 dengan % penghambatan viabilitas sel masing-masing 94,15%, 65,23%, 78,71%, 63,05%, dan 85,76% (Martinez-Vazquez, M *et al.* 2005).

Biji *Annona squamosa* di Taiwan telah diidentifikasi 8 (delapan) senyawa acetogenin mono Tetrahidrofuran (THF) Squafosacin B, C, F, and G (1-4),



Squadiolin A-C (5-7), and cis-annotemoyin-1 (8). Squafosacin-B, Squafosacin-C dan Squadiolin A memiliki konsentrasi menghambat berbeda terhadap sel kanker MDA-MD231, MCF7, A549, HepG2 dan Hep3B. Squafosacin-B, konsentrasi menghambatnya adalah 17.04  $\mu\text{M}$ ; 0.96  $\mu\text{M}$ ; 0.66  $\mu\text{M}$ ; 0.71  $\mu\text{M}$  dan 0.72  $\mu\text{M}$ . Squafosacin-C konsentrasi menghambatnya adalah 18.10  $\mu\text{M}$ ; 26.36  $\mu\text{M}$ ; 20.97  $\mu\text{M}$ ; 18.95  $\mu\text{M}$  dan 13.97  $\mu\text{M}$ . Squadiolin A, konsentrasi menghambatnya adalah 0.63  $\mu\text{M}$ ; 2.83  $\mu\text{M}$ ; 0.20  $\mu\text{M}$ ;  $5.60 \times 10^{-3}$   $\mu\text{M}$  dan 3.52  $\mu\text{M}$ . Dari data  $\text{IC}_{50}$ -nya dapat disimpulkan bahwa Squafosacin-B lebih bersifat sitotoksik dan Squafosacin-C lebih sitotoksik dibandingkan Squafosacin-F. (Liaw *et al.*, 2008)

Minyak atsiri yang telah diperoleh dari daun *Annona cherimola* disaring untuk aktivitas antitumortum melawan kanker (MCF-7), kanker usus besar (CACO-2) dan garis sel kanker hati (HEPG-2). 0,03% minyak atsiri tersebut mengandung seskuipteren dan monoterpen. Sebagian besar termasuk  $\beta$ -elemene (25,02%), germacrene-D (17,71%), dan  $\beta$ -caryophyllene (9,50%). Ekstrak etanol menunjukkan aktivitas sitotoksik yang signifikan pada MCF-7, CACO-2 dan HEPG-2 dengan  $\text{IC}_{50}$  masing-masing 3,43, 2,97 dan 3,73  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Studi tersebut menyimpulkan bahwa minyak atsiri dari ekstrak etanol memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat pada semua lini sel yang diuji menunjukkan aktivitas antitumor *Annona cherimola* yang menjanjikan (Elhawary *et al.*, 2013).  $\beta$ -elemene (25.02%),  $\beta$ -caryophyllene (37.11%), bicycloelemene (23.58%) and  $\beta$ -gurjunene (42.49%) konstituen utama dari ekstrak etanol daun *Annona cherimola*, *A. squamosa*, *A. muricata* dan *A. glabra*, masing-masing. Ekstrak etanol menunjukkan sangat signifikan aktivitas sitotoksik ( $\text{IC}_{50}$  rendah) lebih dari hasil yang ditunjukkan oleh minyak esensial pada payudara (MCF-7), usus besar (CACO-2) dan garis sel karsinoma hati (HEPG2). Relatif terhadap garis sel karsinoma payudara (MCF-7), nilai  $\text{IC}_{50}$  ekstrak etanol adalah 3,43, 3,89 dan 4,34  $\mu\text{g}/\text{ml}$  untuk etanol *Annona cherimola*, *Annona squamosa* dan *Annona muricata* ekstraktif masing-masing. Sedangkan garis sel karsinoma usus besar (CACO-2) menampilkan nilai  $\text{IC}_{50}$  2.82, 2.97, 3.58 dan 3.89  $\mu\text{g}/\text{mL}$  untuk *Annona muricata*, *Annona cherimola*, *Annona glabra* dan *Annona squamosa*, masing-masing. Garis sel karsinoma hati (HEPG2) menunjukkan nilai  $\text{IC}_{50}$  sebesar 3,12, 3,43 dan 3,73  $\mu\text{g}/\text{mL}$  untuk *Annona squamosa*, *Annona muricata* dan *Annona cherimola*, masing-masing. Tiga dari

empat minyak esensial daun menunjukkan aktivitas sitotoksik invitro yang menonjol. Minyak atsiri *Annona glabra*, *Annona muricata* dan *Annona squamosa* telah menunjukkan aktivitas sitotoksik sedang dengan nilai IC<sub>50</sub> berkisar antara 12,35 hingga 24,21 µg/mL. Sedangkan minyak atsiri *Annona cherimola* menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> berkisar antara 7,67 - 9,22 µg/ml. Ekstrak etanol daunnya menunjukkan aktivitas antimikroba yang cukup besar dengan MIC variabel mulai dari 30 hingga 315 µg/ml. Temuan ini menunjukkan bahwa minyak atsiri dan ekstrak etanol *Annona cherimola* memiliki potensi besar sebagai bahan obat alami untuk kanker dan infeksi mikroba. (Elhawary *et al.*, 2013).

Acetogenin yang telah diisolasi dari biji *Annona cherimolia* diperoleh annomolin dan annocherimolin. Kedua senyawa dilakukan uji sitotoksik menggunakan kanker garis sel; A-549 (karsinoma paru-paru manusia), MCF-7 (manusia) karsinoma payudara), HT-29 (adenokarsinoma usus besar manusia), A-498 (karsinoma ginjal manusia), PC-3 (prostat manusia) adeno-karsinoma) dan MIA PaCa-2 (karsinoma pankreas manusia). Annomolin menunjukkan sitotoksitas kuat terhadap payudara (MCF-7), garis sel usus besar (HT-29) dan prostat (PC-3). Dua acetogenins yang sitotoksik baru, annomolin (1) dan annocherimolin (2), diisolasi dari ekstrak etanol biji *Annona cherimolia*. Senyawa 1 menunjukkan selektivitas sitotoksik untuk manusiagaris sel tumor prostat (PC-3), dengan potensi lebih dari 10.000 kali lipat dari adriamycin. Senyawa 2 menunjukkan potensi sitotoksik sekitar 10.000 kali lipat dari adriamycin di payudara (MCF-7) dan usus besar (HT-29) garis sel kanker. Senyawa 2 menunjukkan aktivitas yang signifikan terhadap payudara (MCF-7), usus besar (HT-29), dan garis sel pankreas (MIA PaCa-2). Penyumbatan kompleks mitokondria I (NADH-ubiquinone oxidoreductase) dan penghambatan NADH oksidase mungkin merupakan mekanisme yang bertanggung jawab atas aktivitas sitotoksik dari acetogenin ini (Kim *et al.*, 2001). Annomolin memiliki cincin mono-THF dengan satu sisi hidroksil dan memiliki 1,2-diol pada C-7/8 dari rantai alifatik. (Kim *et al.*, 2001).

Begitu banyaknya genus *Annona* yang telah diidentifikasinya senyawa metabolit sekunder sebagai antikanker yang harus diinformasikan maka sebagian disampaikan informasinya dalam Tabel 2.



**Tabel 2. Senyawa Metabolit Sekunder yang Bersifat Antikanker**

No	Nama Spesies	Bagian Tanaman	Senyawa Metabolit	Bioaktivitas	Referensi
1	<i>Annona amazonica</i>	Batang	Alkaloid aporphine (Cassyticin) oxoaporphine (liriodenin)	Anti tumor	Pinheiro <i>et al.</i> , 2009
2	<i>Annona Acuminata</i>	Seluruh bagian tanaman	Alkaloid oxiaporphine (Homomoschatolin, liriodenin dan lysicamin)	Antikanker	Borup-Grochtman and Kingston, 1982
3	<i>Annona ambotay</i>	kayu	Alkaloid antrazen (Geovanin) Oxoaporphine (liriodenin, O-metilmoscatolin) Flavonol (Kaempferol, Quercetin, (+)-dihydrokaempferol, (+)-dihydroquercetin, Flavon (±)-eriodictiol, (+)-catechin Steroid (5 $\alpha$ -stigmastan-3,6-dion dan sitosterol)	Antitumor terhadap beberapa garis sel tumor manusia.	Oliveira <i>et al.</i> , 1987
4	<i>Annona atemoya</i>	Daun	Flavonol (Quercetin-3-O-rutinoside-7-O-glucosida, Quercetin-3-O-rutinoside-7-O-pentosida, Quercetin-3-O-rutinosida, Kaempferol-3-Galactosida-7-Rhamnosida, Quercetin-3-O-glucoside dan Kaempferol-3-O-glucosida) Flavon (Luteolin-3-Galactosida-7-Rhamnosida, Luteolin-3-Glucosida-7-Rhamnosida,	Anti kanker terhadap sel HeLa dan HepG2 Dan antioksidan	Mannino <i>et al.</i> , 2020

			Apigenin-8-C-glucosida) Flavanon (Catechin dan Epicatechin).		
5	<i>Annona bullata</i>	Daun	Alkaloid aporphine ((R)-Anonain) Oxoaporphine (liriodenin)	Anti tumor terhadap beberapa sel tumor manusia leukemia, paru-paru, usus besar kanker, payudara, ovarium, dan ginjal	Sandoval-Lopez and Ripperger, 1986
		Kulit	Asetogenin (Bullatencin, 4-deoxyasimicin dan uvariamicin I-IV) Acetogenin (bulatacin, dan bullatanocinon)	sitotoksik terhadap sel tumor manusia	Hui <i>et al.</i> , 1989
			Asetogenin (bullatanocin, cis-bullatanocinon and trans-bullatanocinon, desacetiluvancin, bullatalicin, cis- and trans-bullatalicinon and 4-deoxyasimicin)	sitotoksik pada sel kanker paru dan usus besar	Gu, <i>et al.</i> , 1993
6	<i>Annona cacans</i>	Batang	Alkaloid isoquinolin (Aristololactam A-II, Aristololactam B-II, aporphine (asimilobin, michelalbin) Oxoaporphine (liriodenin) proaporphine (stepharin)	Bersifat antikanker terhadap NCI-H460, PC-3, OVCAR-3, HT-29, K-562,786-0 dan HaCaT	Saito and Alvarena, 1994
7	<i>Annona cherimola</i>	Akar	Alkaloid quinolizidine (Corytenchin) oxoaporphine (isocorymine)	Bersifat antikanker terhadap (K-562, U-251	Martínez-Vázquez, 2005

				CNS, PC-3, HCT-15, MCF-7)	
		Biji	Alkaloid aporphine ( (+) annonain, lanuginosin) Quinolin (cleitopholin) Oxoaporphine (liriodenin)	Anti tumor, Anti microbial	Rios JL <i>et al.</i> , 1989
8	<i>Annona coricea</i>	Akar	Asetogenin (Coriadienin, Gigantetronenin)	Sitotoksik terhadap sel Vero dan KB line cell	Meneses da Silva <i>et al.</i> 1996
9	<i>Annona foetida Mart</i>	Kulit	Alkaloid indole (Annomontin, N-hidroksiannomontin) Azaantraquinolin (O-metilmoschatolin) Oxoaporphine (liriodenin)	Pengobatan kanker payudara, kandung kemih, dan leukemia limfositik akut	Costa <i>et al.</i> , 2006
10	<i>Annona glabra</i>	Daun	Alkaloid aporphine (-)-N-metilactinodaphnin) Isoquinoline (reticuline)	Anti tumor	Yang and Chen, 1971
11	<i>Annona hypoglauca</i>	Batang	Alkaloid Aporphine (actinodaphin, anonain, isoboldin, norruciferin)	Anti tumor sel KM-12, NCI-H460. Anti Mikroba	Rinaldi <i>et al.</i> , 2017
12	<i>Annona montana</i>	Biji	<b>Asetogenin</b> (Annomontacin, Annonacinon, Annonacin)	Antikanker terhadap sel L12 10, MDA-MB231 dan MCF7	Jossang <i>et al.</i> 1991

		Batang	Alkaloid Indole (Annomontin, methoxyannomontin) Aporphine (anonain, Oxoaporphine (asimilobin, liriodenin, Aporphine (isoboldin, xylopin, Protoalkaloid (argentinin, anterosperminin, Isoquinoline (coclaurin, reticulid dan isocorymine)	Berifat toksisitas terhadap sel kanker KB, P-388, A-549 dan HT-29	Wu <i>et al.</i> . 1993, Leboeuf <i>et al.</i> , 1982b
13	<i>Annona muricata</i>	Daun	Asetogenin (Annopentocins A, B, dan C, Muricoreacin, murihexocin)	Sitotoksik untuk paru-paru, usus besar, dan garis sel pankreas	Zeng <i>et al.</i> .1998
		Biji	Asetogenin (Cis-annonacin, cis -annonacin-10 on, cis -goniothalamicin, arianacin, javoricin)	Sitotoksik ke usus besar adenocarcinoma, karsinoma pankreas dan garis sel hepatoma	Rieser <i>et al.</i> , 1996
14	<i>Annona purpurea</i>	Batang	Alkaloid Oxoaporphine (O-Methylatheroline, Oxopurpurein, Proaporphine (Glaziovin, Stepharin, Aporphine (Norpurpurein, Purpurein, Isocoridin, O-Demetilpurpurein, O-Metilcassfilin, dan Ocoteine)	Antitumor	Sonnet and Jacobson, 1971

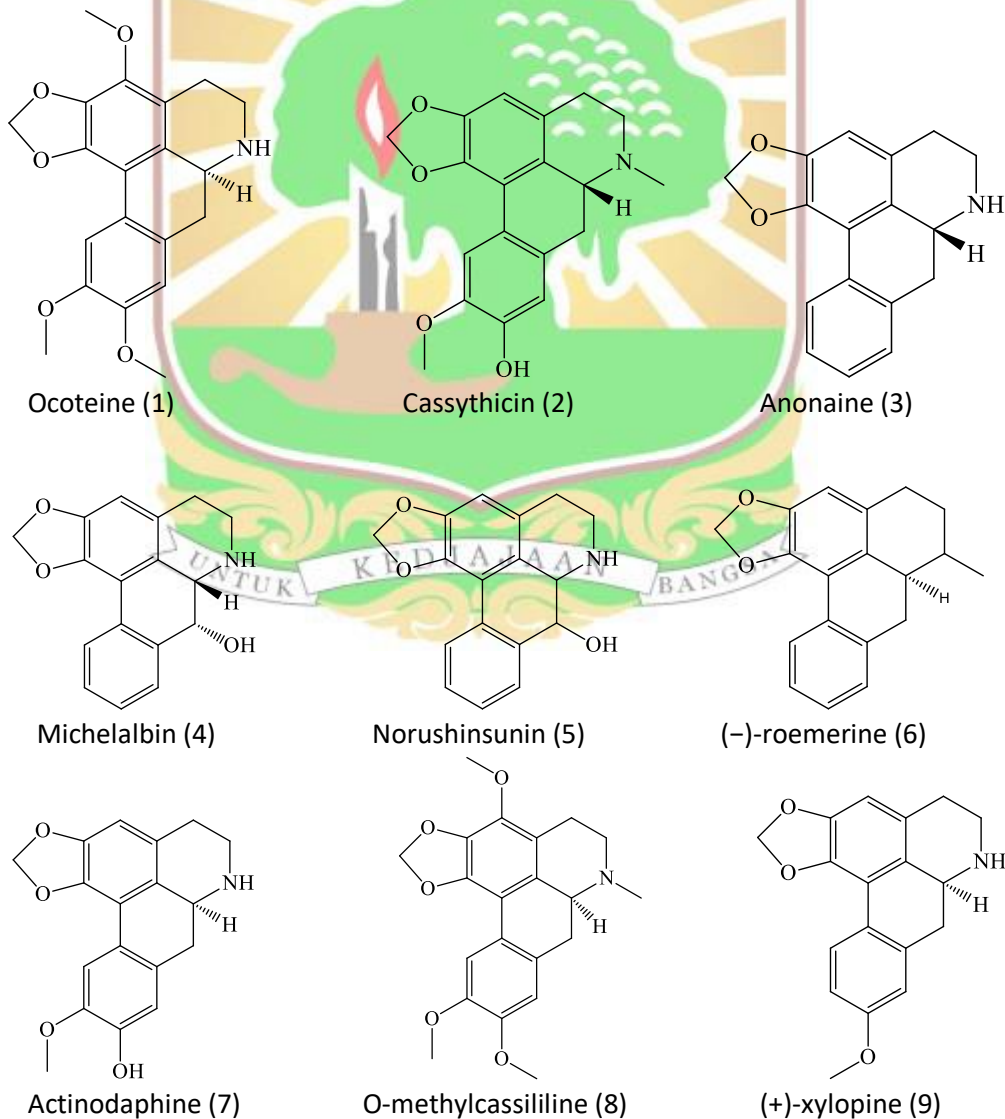
15	<i>Annona reticulata</i>	Akar	aporphine alkaloid (Liriodenin, Norushinsunin, Reticulin) Asetogenin (neoannonin)	Antikanker terhadap sel A-549, K- 562, HeLa, MDA- MB231	Suresh HM <i>et al.</i> 2012
----	--------------------------	------	--	--	------------------------------------

#### 4.4 Hubungan Struktur dengan Aktifitas Antikanker

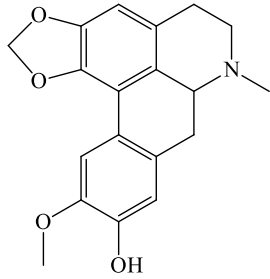
##### 4.4.1. Alkaloid

Senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktifitas antikanker seperti yang telah dipaparkan pada tabel 2. berasal dari beberapa jenis alkaloid sebagai berikut:

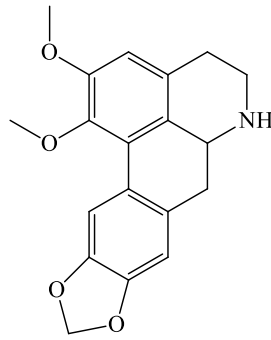
##### 1. Alkaloid Aporphine



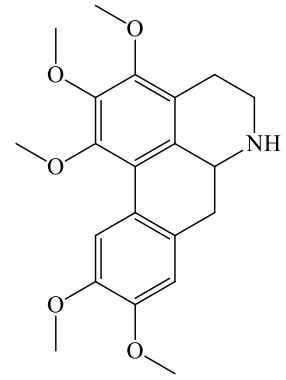




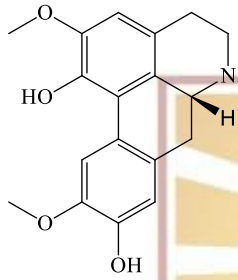
(-)-N-Methyl actinodaphnin (10)



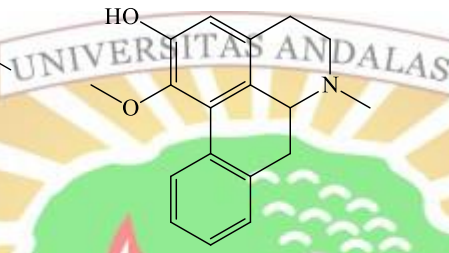
Nornantenine (11)



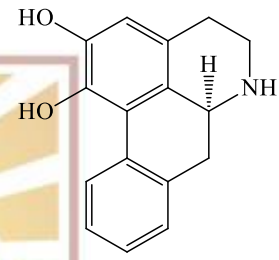
Norpurpurein (12)



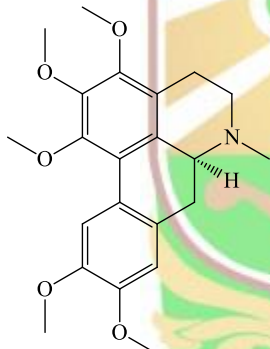
Isoboldin (13)



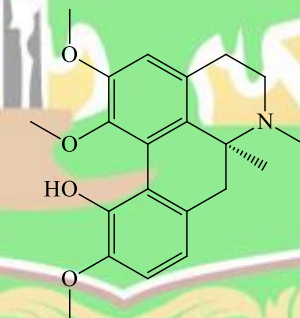
Nornuciferin (14)



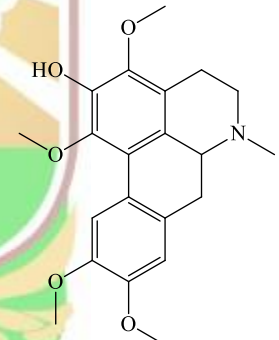
Asimilobine (15)



Purpurein (16)

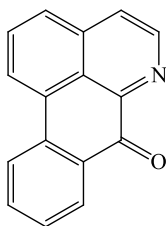


Isocorydin (17)

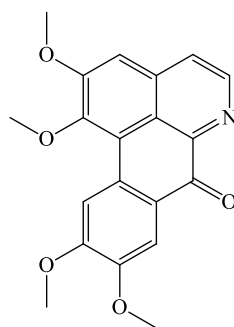


O-Demethylpurpurein (18)

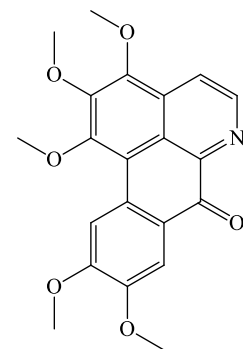
## 2. Oxoaphorphine



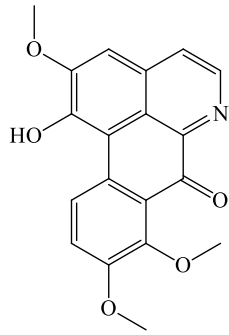
Oxoaphorphine (19)



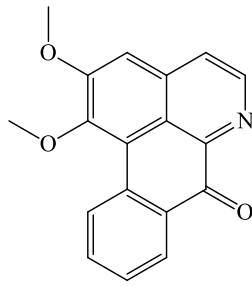
O-Methylatherolin (20)



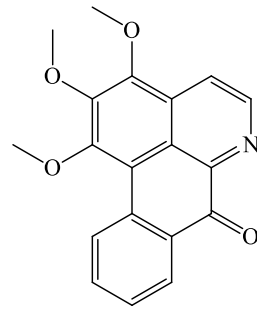
Oxopurpurein (21)



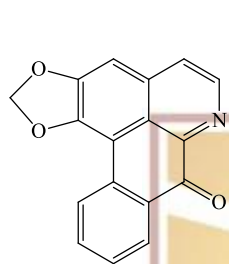
Annolatin (22)



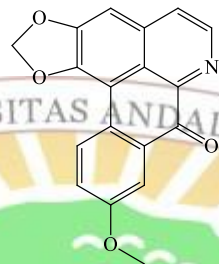
Lysicamin (23)



O-Methylmoschatolin/Homomoschatolin (24)

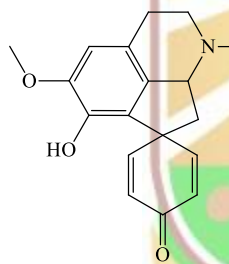


Liriodenine (25)

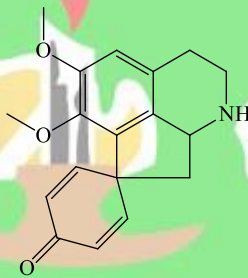


Lanuginosine (26)

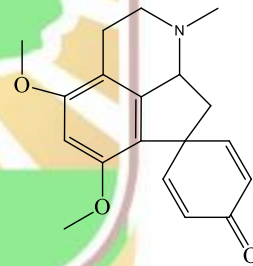
### 3. Proaporphine



Glaziovin (27)

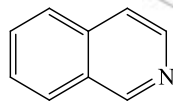


Stepharine (28)



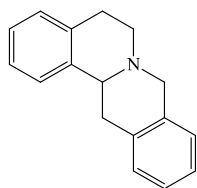
Pronuciferine (29)

### 4. Alkaloid isoquinoline

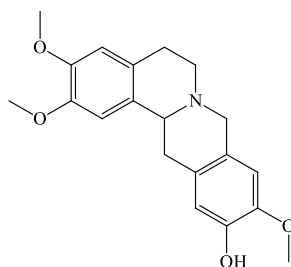


Isoquinoline (30)

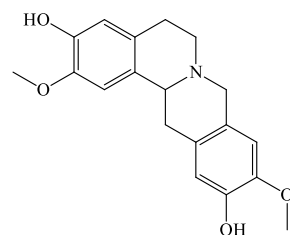
### 5. Alkaloid protoberberine



Tetrahydroprotoberberine (31)

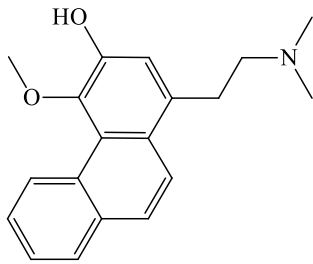


Corytenchin (32)

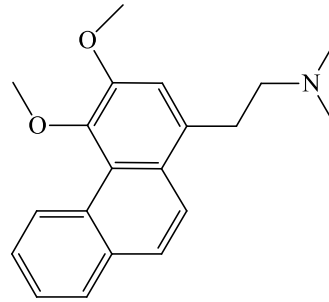


Isocoreximin (33)

## 6. Protoalkaloid

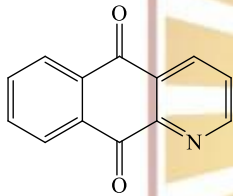


Argentinin (34)

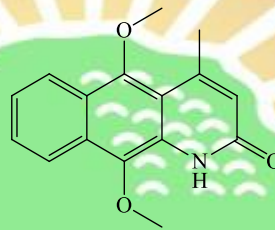


Atherosperminine (35)

## 7. Azaantraquinolin

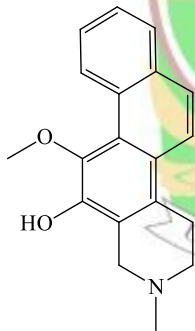


Cleistopholine (36)



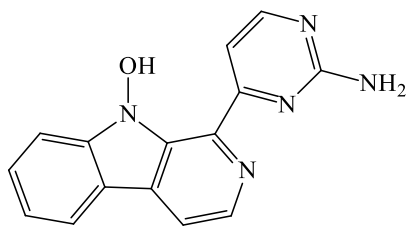
Ateomonine (37)

## 8. Piperidin

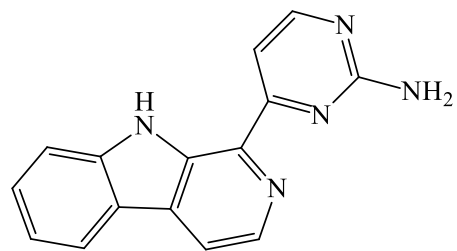


Anoretin (38)

## 9. Alkaloid Indol

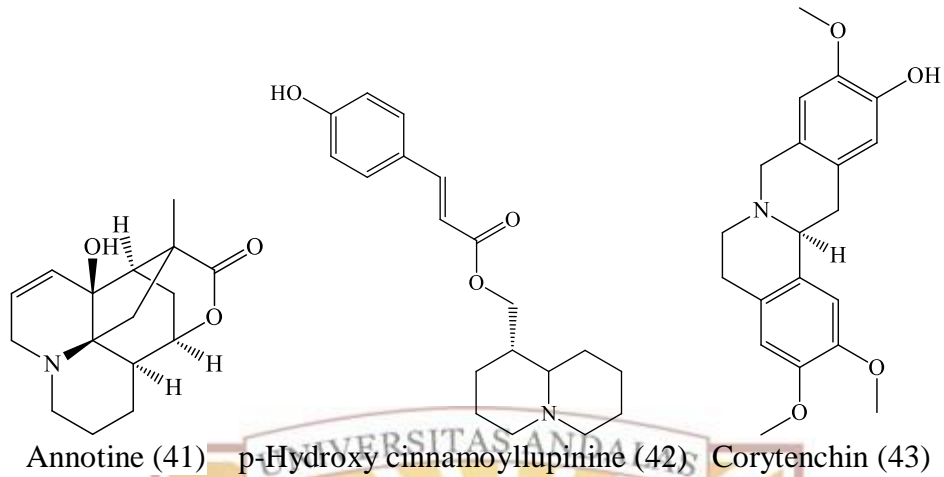


N-Hydroxyannomontine (39)



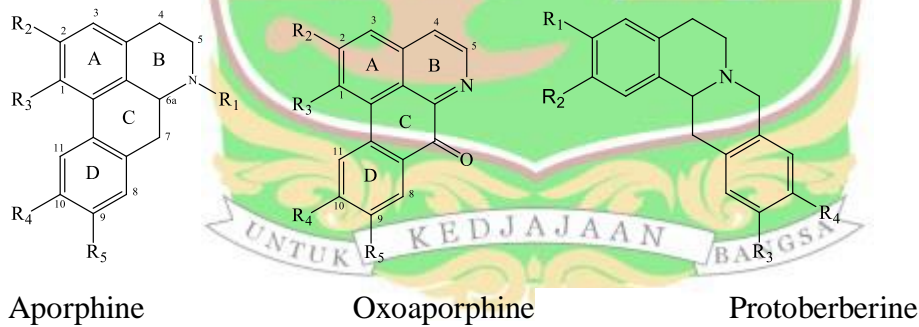
Annomontin (40)

## 10. Alkaloid Quinolizidine



Gambar 4.1 Struktur senyawa alkaloid  
(Nugraha *et. al* 2019)

Membahas hubungan struktur alkaloid dengan aktifitas antikanker, maka terlebih dahulu harus diketahui system penomoran kerangka senyawa alkaloid tersebut. Karena substituen yang ada pada struktur senyawa tersebut ikut menentukan aktifitas antikanker senyawa alkaloid. Berikut system penomoran kerangka alkaloid seperti pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Penomoran Kerangka Senyawa Alkaloid  
(Qing *et al.*, 2017)

Berdasarkan hasil studi literature yang telah dilakukan senyawa alkaloid yang memiliki aktifitas antikanker kebanyakan berasal dari jenis aporphine dan oxoaporphine dan hanya beberapa saja dari alkaloid jenis lain seperti Proaporphine, protoberberine, quinolizidin, azaantraquinolin, protoalkaloid, indole, isoquinolin, piperidin. Dilihat dari strukturnya senyawa yang memiliki aktifitas antikanker yang berasal dari alkaloid aporphine memiliki gugus 1,2-dimetiendioksi.

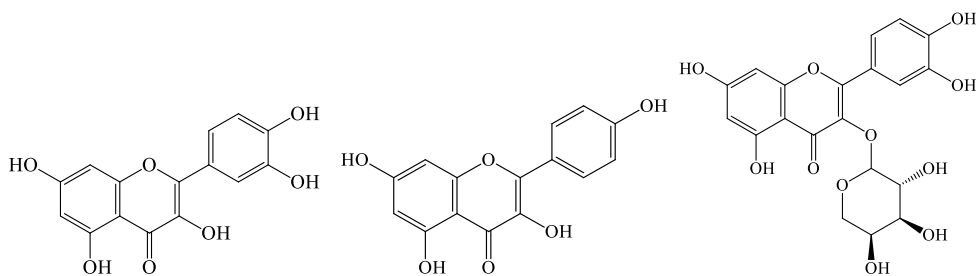
Senyawa yang memiliki gugus tersebut adalah annonaine, cassythicine, octeine, michellalbin, norshisunine, roemerine, actinodaphin, O-methylcassifilline, Xylopine, N-methyl actinodaphin dan nornantenin. Gugus 1,2-metilendioksi tersebut merupakan salah satu faktor untuk meningkatkan sifat sitotoksit terhadap sel kanker (Qing et al., 2017). Gugus N-metil merupakan gugus penting untuk meningkatkan sitotoksitas dan aktifitas antikanker (Kang *et al.*, 2014, Liu *et al.*, 2014).

Alkaloid oxoaporphine menunjukkan aktivitas antikanker yang lebih kuat daripada alkaloid aporphine karena adanya gugus okso, yang dapat memperpanjang konjugasi dari sistem cincin aporphine. Jika kelompok okso dipindahkan, sitotoksitas pada garis sel kanker berkurang. Penjelasan yang masuk akal untuk ini adalah bahwa konformasi planar memiliki keuntungan besar untuk dimasukkan ke dalam DNA, RNA dan protein garis sel kanker (Stevigny et al., 2015, Liu et al., 2012). Pada senyawa oxoaporphine, metilendioksi pada C-1 (atom C nomor 1 (satu)) dan C-2 (atom C nomor 2 (dua)), memainkan peranan penting untuk meningkatkan aktivitas antikanker (nakano et al., 2013). Gugus hidroksi pada C-2 (atom C nomor 2 (dua)), gugus metoksil pada C-3 (atom C nomor 3 (tiga)) memiliki stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan gugus substituen lainnya (Qing et al., 2017)

Dilihat dari hubungan aktivitas struktur, substitusi metoksil yang berdekatan pada C-11; (C-11= atom C nomor 11) dan C-12 (C-12 = atom C nomor 12) dapat meningkatkan sitotoksitas alkaloid protoberberine (Skarydova *et al.*, 2014). Untuk penomoran lihat gambar 4.2. Jadi secara garis besar dapat disimpulkan bahwa aktifitas senyawa alkaloid dipengaruhi oleh gugus metilendioksi, adanya gugus metoksi dan hidroksi serta adanya gugus okso.

#### 4.4.2 Flavonoid

##### 1. Flavonol

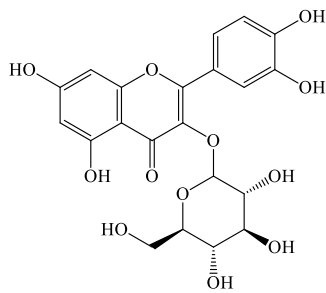


Quercetin (1)

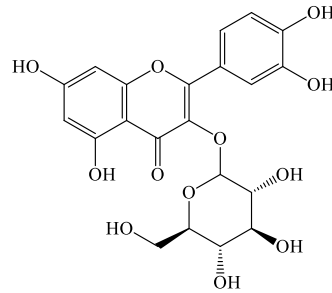
Kaempferol (2)

Quercetin-3-O--L-arabinopyranoside (3)

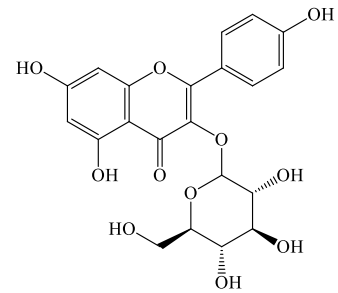




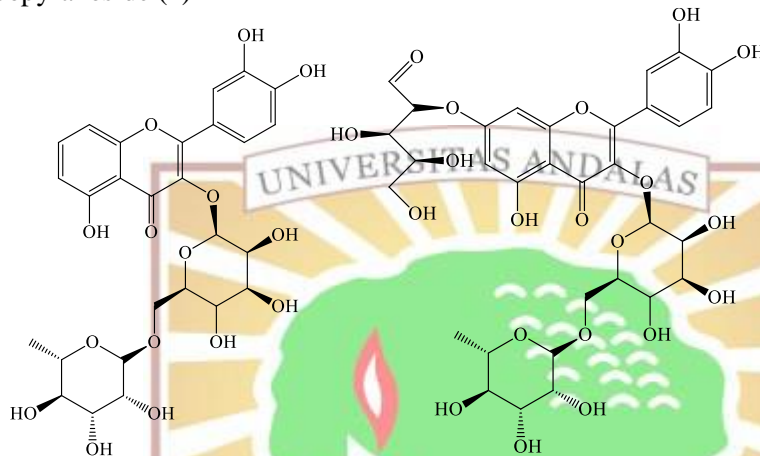
Quercetin-3-O-D-Glucopyranoside (4)



Quercetin-3-O-glucoside (5)

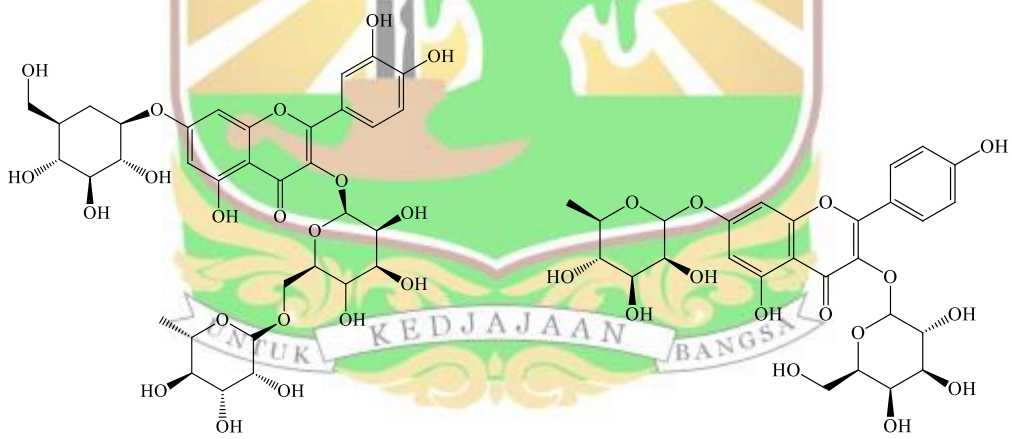


Kaempferol-3-O-glucoside (6)



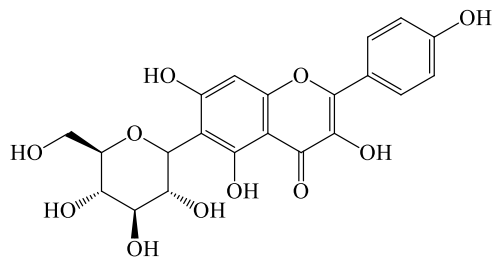
Quercetin 3-O-rutinoside (7)

Quercetin 3-O-rutinoside-7-O-pentoside (8)



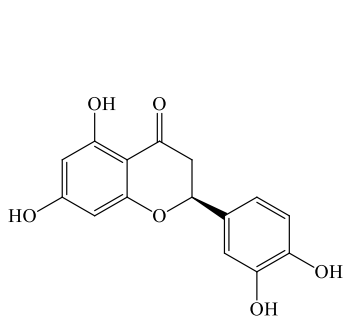
Quercetin-3-O-rutinoside-7-O-glucoside (9)

Kaempferol-3-Galactoside-7-Rhamnoside (10)

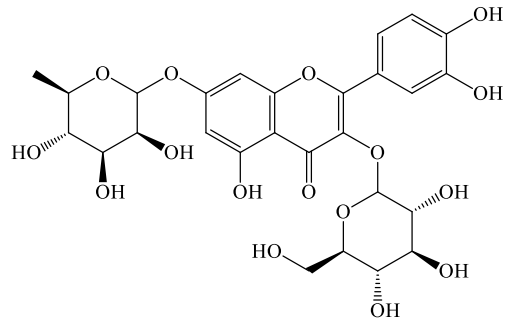


6-C-Glucopyranosyl kaempferol (11)

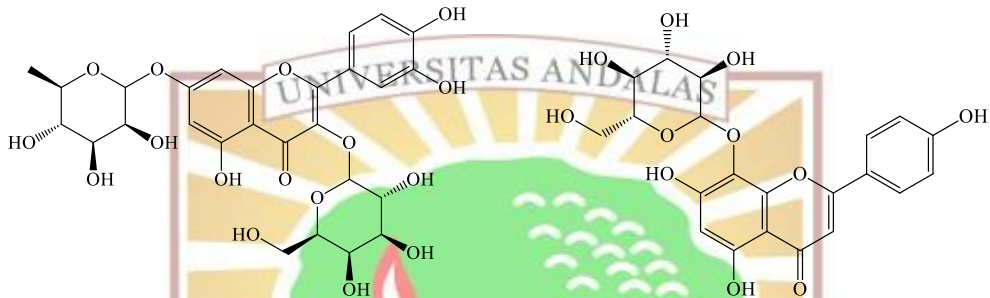
## 2. Flavon



Eriodictiol (12)

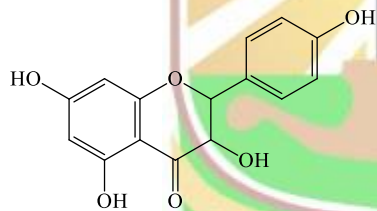


Luteolin-3-Glucoside-7-Rhamnoside (13)

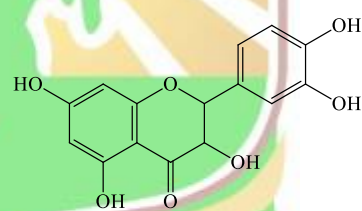


Luteolin-3-Galactoside-7-Rhamnoside (14)

Apigenin 8-C-glucoside (15)

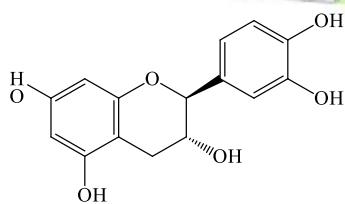


Dihydrokaempferol (16)

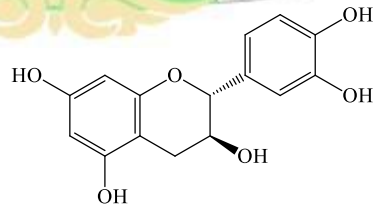


Dihydroquercetin (17)

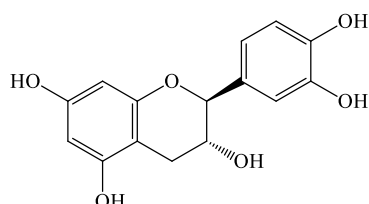
## 3. Flavanol



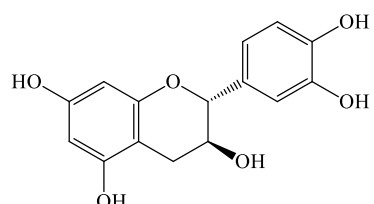
(-)-Catechin (16)



(+)-Catechin (17)

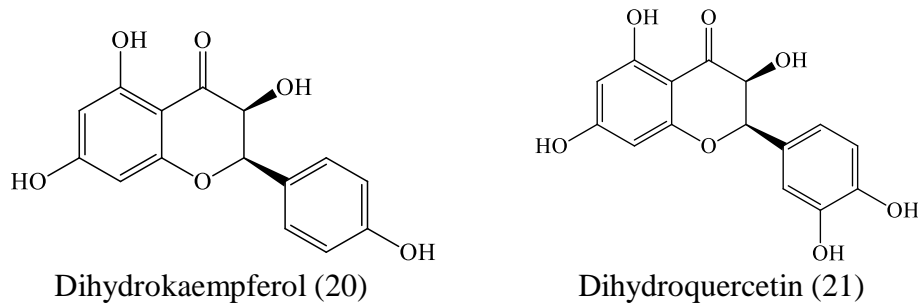


(-)-Epicatechin (18)



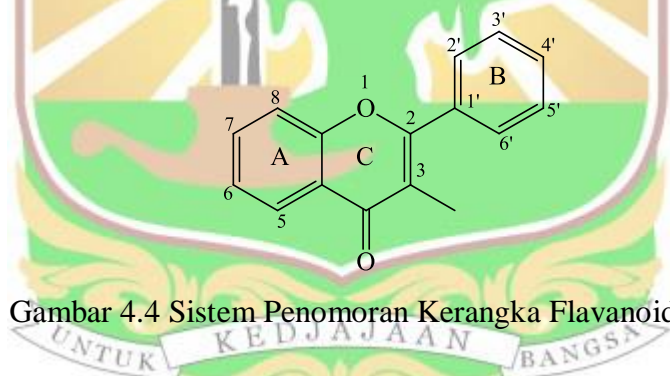
(+)-Epicatechin (19)

## 5. Flavanonol



Gambar 4.3 Struktur Flavonoid  
(Mannino *et al.*, 2020)

Berdasarkan studi literature mengenai hubungan struktur senyawa terhadap aktifitas anti kanker pada senyawa flavonoid diperoleh beberapa senyawa antara lain flavonol, flavon, flavanol dan flavanonol. Faktor penting yang mempengaruhi aktifitas antikanker struktur dan substituen seperti posisi, jumlah dan sifat gugus pada cincin A dan B struktur flavonoid serta adanya glikosida. (Benavente *et al.* 1997; Manthey *et al.*, 2002; Benavente *et al.* 2005). Adapun kerangka senyawa flavonoid adalah sebagai berikut :

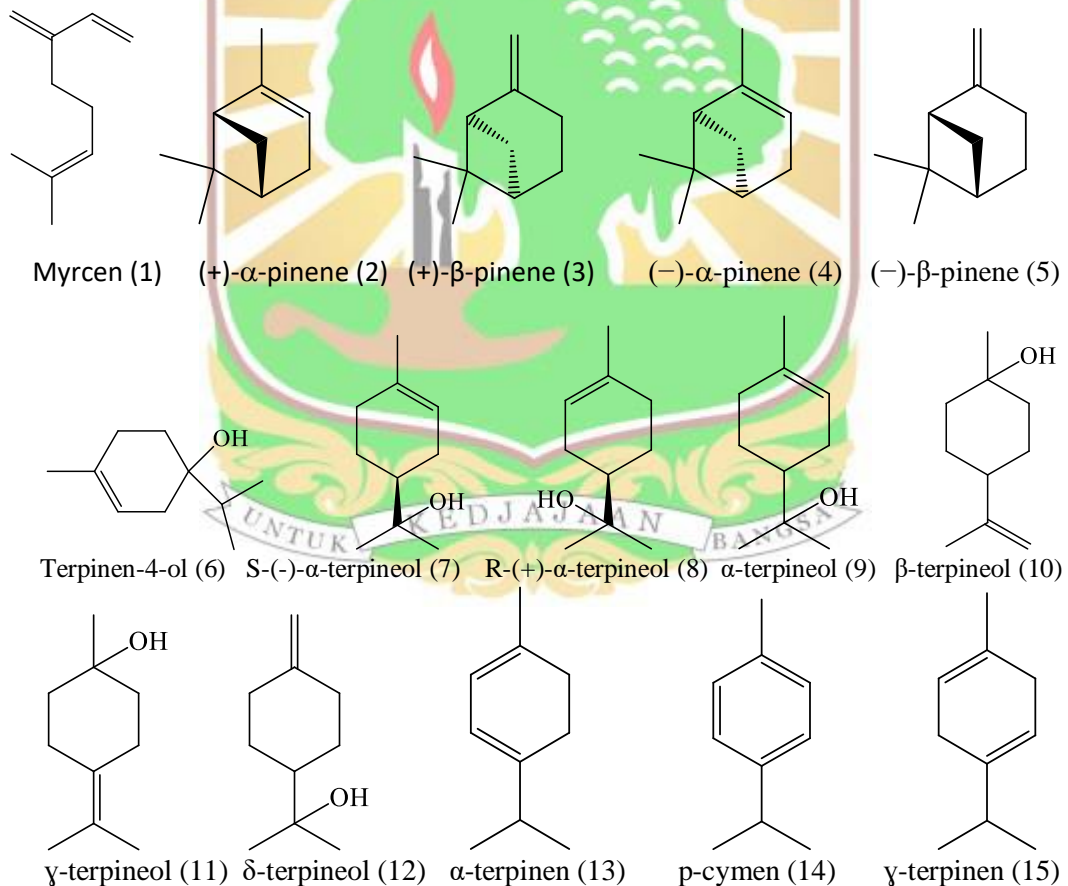


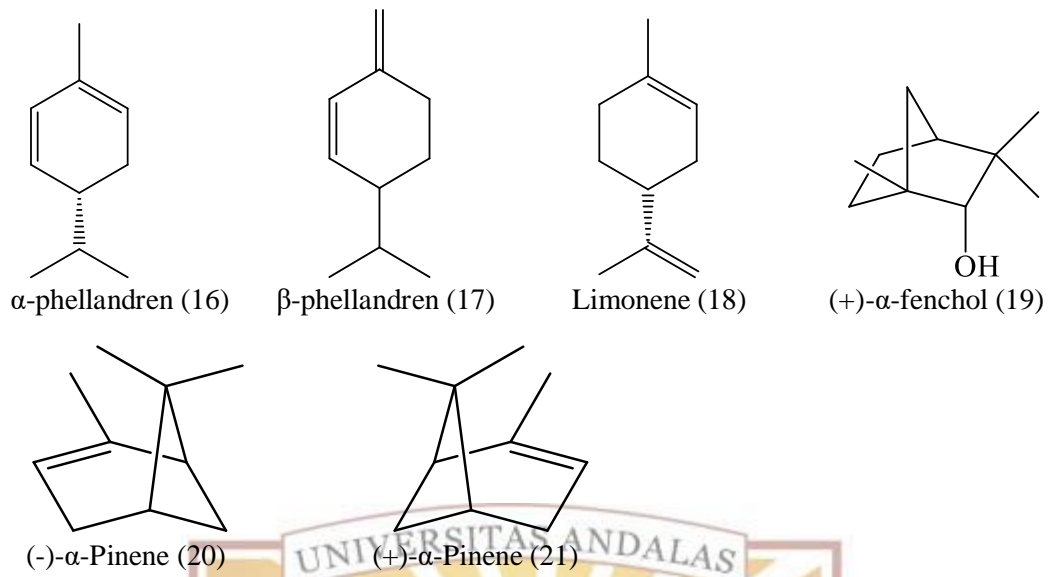
Untuk Flavonol dan flavon, keberadaan ikatan rangkap pada C2 - C3 pada cincin C, terkonjugasi dengan gugus okso seperti gambar 4.4, mempengaruhi aktifitas antikanker. Studi selanjutnya telah menunjukkan bahwa kehadiran gugus hidroksil pada salah satu cincin kerangka flavonoid dapat meningkatkan aktifitas antikanker. (Martí'nez *et al.*, 2003). Adanya ikatan ganda antara C2 - C3; (C2= atom C nomor 2 (dua), C3= atom C nomor 3(tiga)) dalam flavonoid polihidroksilasi meningkatkan aktivitas antiproliferatif sel kanker yang telah diujikan. (Lopez. 2002, Benavente *et al.* 2008). Kehadiran setidaknya tiga gugus hidroksil yang berdekatan dan semakin banyaknya gugus hidroksil pada cincin A dan B memberikan kekuatan antiproliferatif yang jauh lebih besar (Agullo *et al.* 1997,

Huang *et al.*1994, Lopez. 2002 ). Ada atau tidaknya bagian gula memberi pengaruh yang berbeda terhadap aktifitas antikanker (quercetin menunjukkan aktivitas dan rutin tidak). ikatan rangkap antara C2 dan C3; (C2= atom C nomor 2 (dua), C3= atom C nomor 3(tiga)) dan gugus okso di C4; (C= atom C nomor 4 (empat)) (quercetin aktif sedangkan Catechien tidak) merupakan syarat yang diperlukan untuk penghambatan. Maka dapat dikatakan bahwa aktifitas antikanker senyawa flavonoid secara umum dipengaruhi oleh struktur, posisi, jumlah gugus OH pada cincin A dan B, adanya ikatan rangkap pada C2 dan C3; (C2= atom C nomor 2 (dua), C3= atom C nomor 3(tiga)) dan gugus okso serta sifat substituen sangat penting untuk aktifitas antikanker.

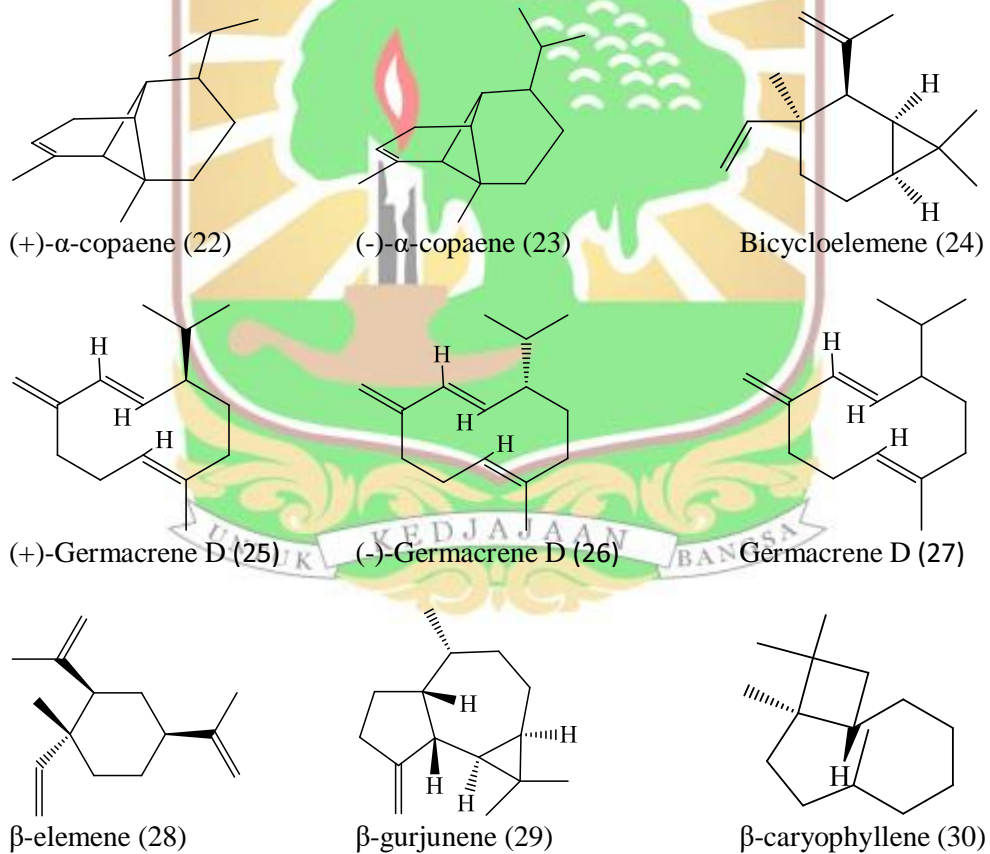
#### 4.4.3 Terpenoid

##### 1. Monoterpen





## 2. Sesquiterpen



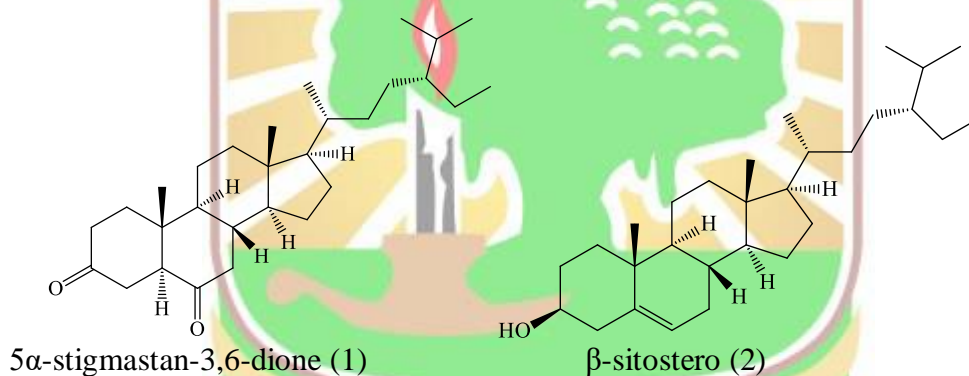
Gambar 4.5 Senyawa Terpenoid  
(Thang et al., 2013)

Berdasarkan studi literatur bahwa senyawa terpen banyak ditemukan dalam minyak atsiri baik dalam bentuk senyawa monoterpene, sesquiterpen dan lainnya.



Senyawa terpenoid tersebut memiliki struktur seperti pada gambar 4.5. Terlihat bahwa senyawa terpen tersebut memiliki gugus metil, hidroksi dan ikatan rangkap pada senyawanya. Hal ini menjadi penyebab senyawa terpenoid memiliki aktifitas antikanker.. Senyawa dari minyak atsiri dapat digunakan sebagai agen kemopreventif karena memiliki efek antiproliferatif dan sitotoksik. Minyak atsiri mencegah proliferasi garis sel kanker perut manusia (AGS) - itu mengubah karakteristik pembentukan koloni dan kemampuan migrasi sel kanker. Minyak atsiri menekan transkripsi gen yang terlibat dalam jalur biosintesis asam lemak dan kolesterol dan menginduksi apoptosis yang dimediasi mitokondria, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker (Balusamy et al., 2018). Senyawa terpen menyebabkan penurunan viabilitas sel dengan cara yang bergantung pada dosis dalam sel THP-1 manusia yang diaktifkan (Ocana-Fuentes et al., 2010).

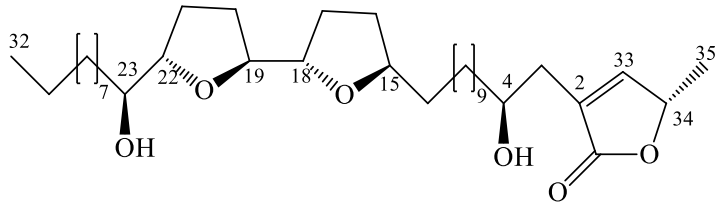
#### 4.4.4 Steroid



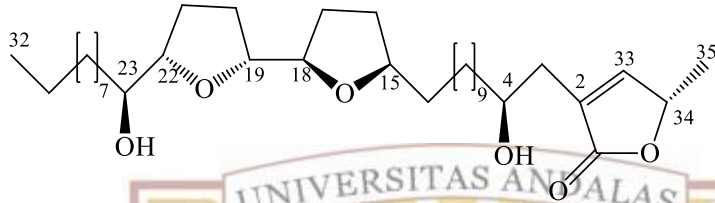
Gambar 4.6 Struktur Steroid  
(Chang *et al.* 2000)

Berdasarkan studi literatur diperoleh senyawa steroid seperti pada gambar 4.6 dimana senyawa steroid tersebut mempunyai struktur dasar yang terdiri dari 17 atom karbon yang membentuk tiga cincin sikloheksana dan satu cincin siklopentana. Dilihat dari struktur senyawa steroid memiliki aktifitas sitotoksik terhadap selkaker karena dipengaruhi oleh adanya ikatan rangkap, posisi gugus metil dan hidroksil serta gugus diokso pada senyawa 5 $\alpha$ -stigmastan-3,6-dione (Yan *et al.*, 2009).

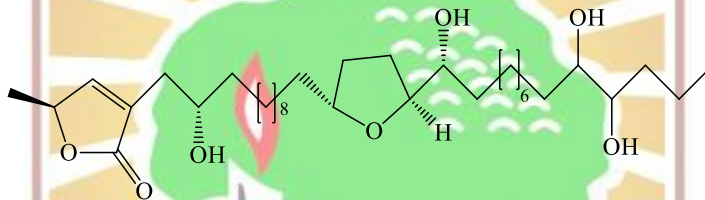
#### 4.4.5 Kelompok Senyawa lain (Asetogenin)



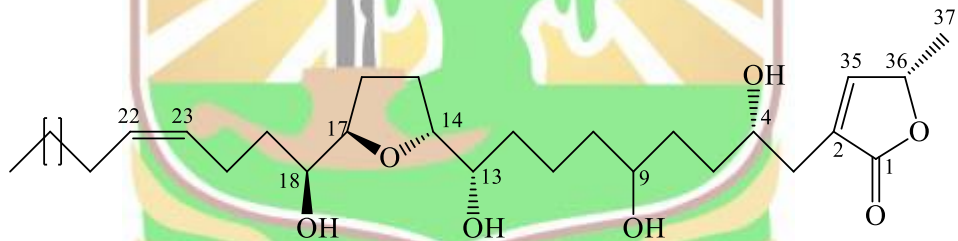
Annocatacin A (1)



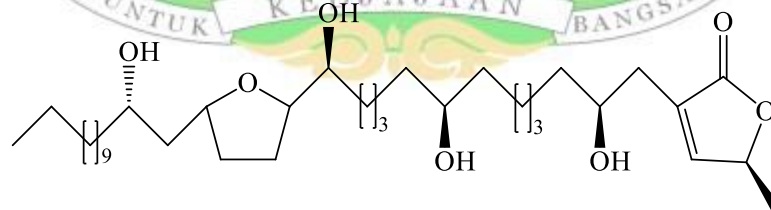
Annocatacin B (2)



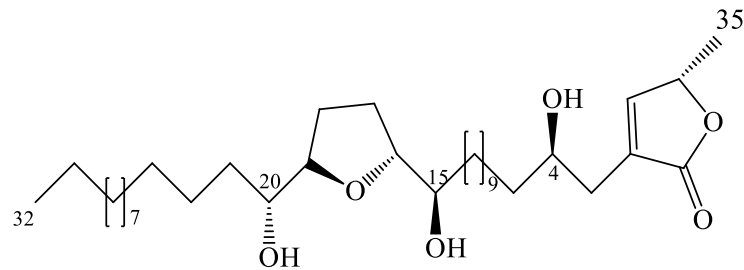
Annocatalin (3)



Annocherimolin (4)

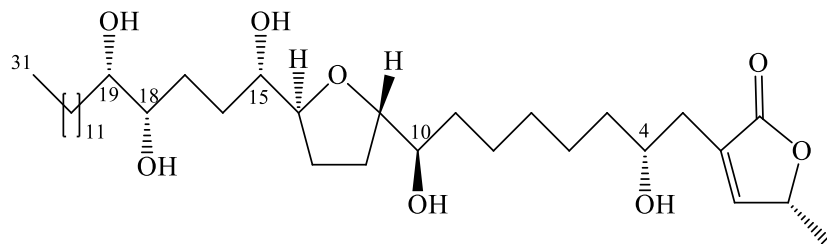


Annonacin (5)

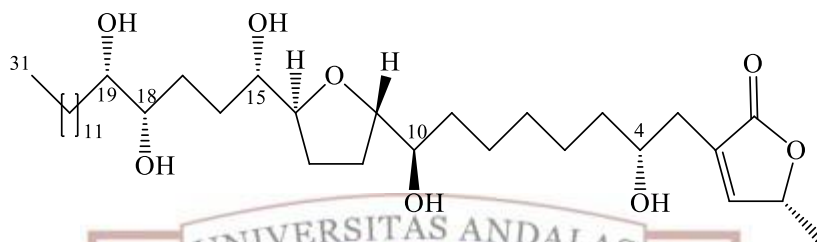


cis-annonacin (6)

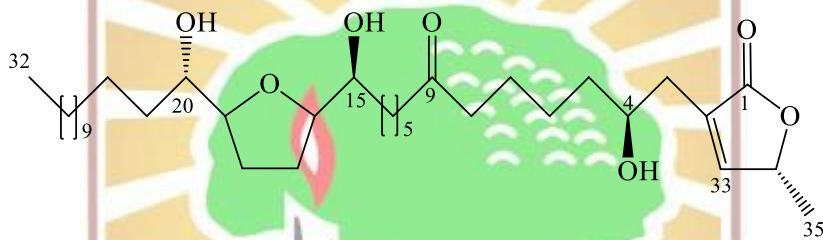




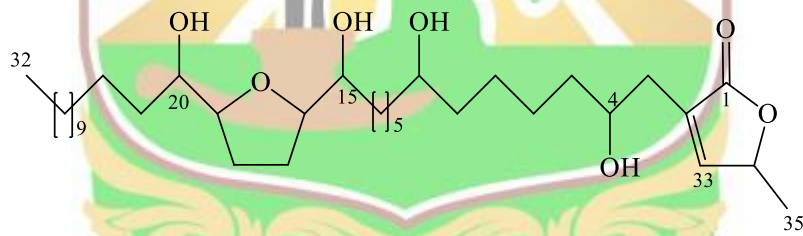
Annopentocins B (13)



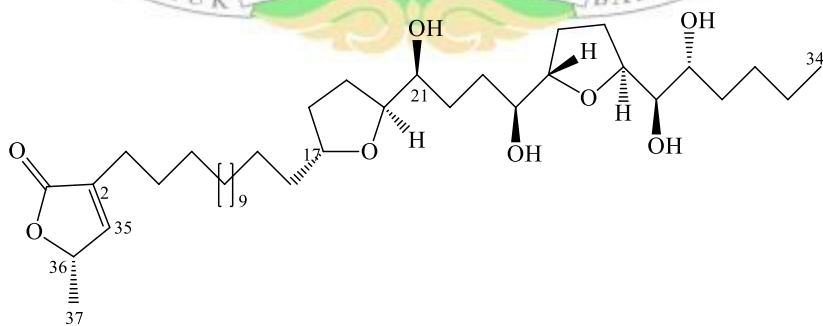
Annopentocins C (14)



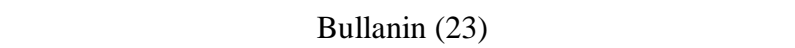
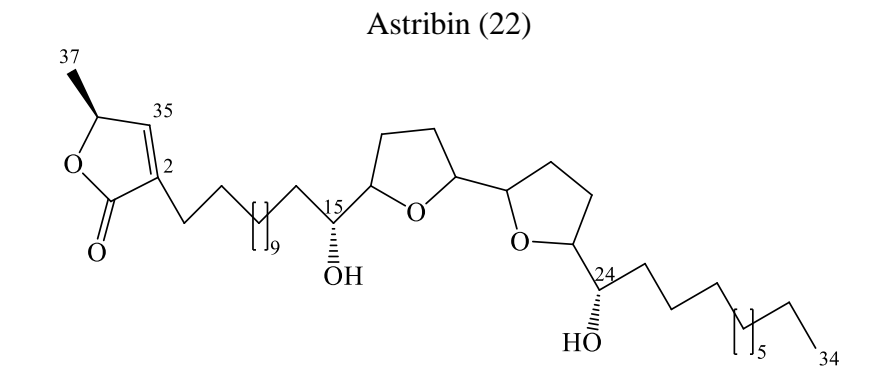
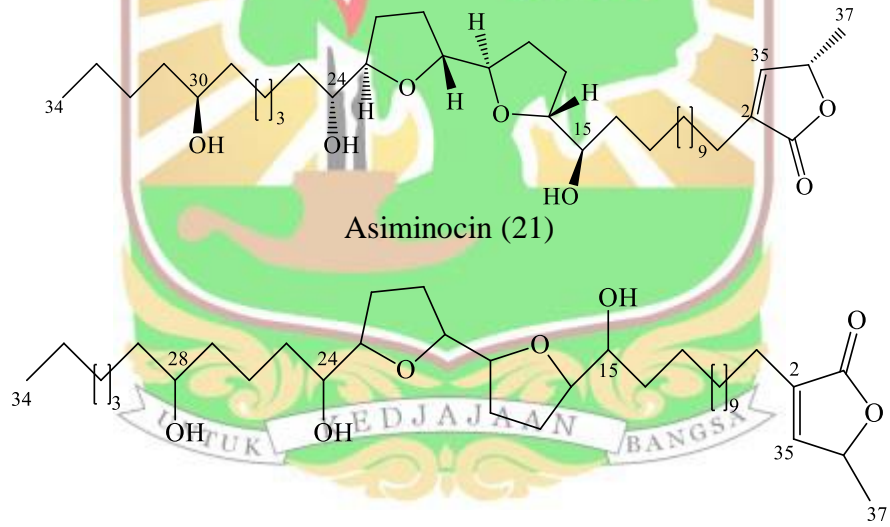
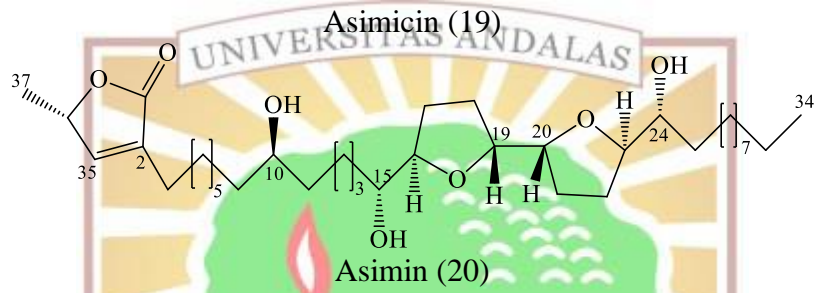
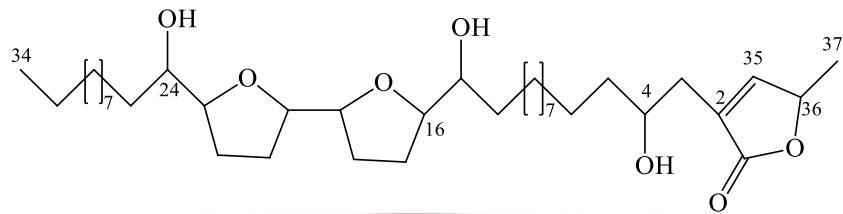
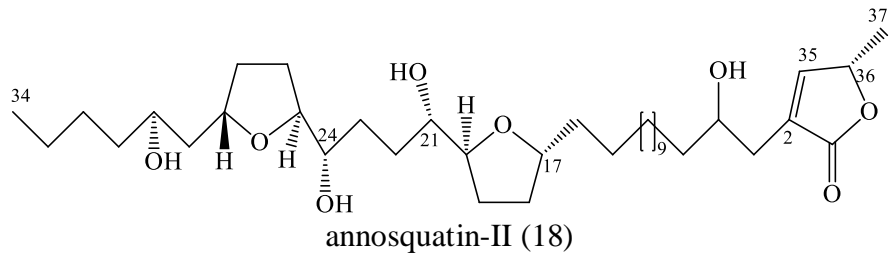
annoreticuin-9-one (15)



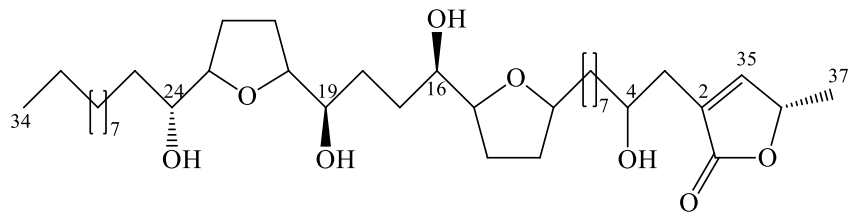
Annoreticuin (16)



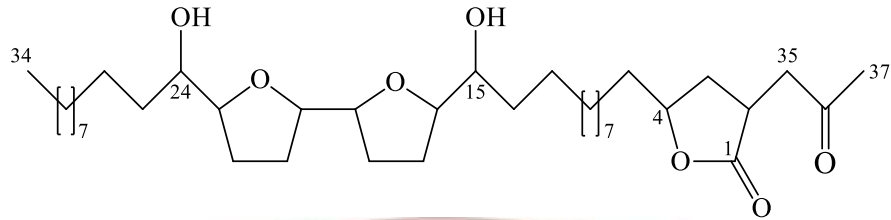
annosquatin-I (17)







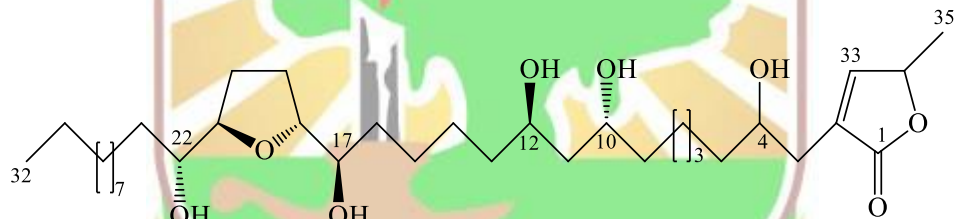
Bullatacin (24)



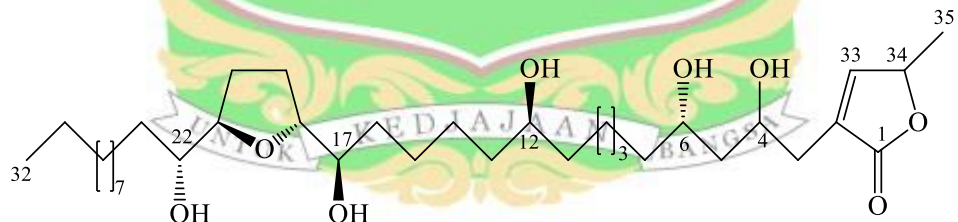
Bullatacinon (25)



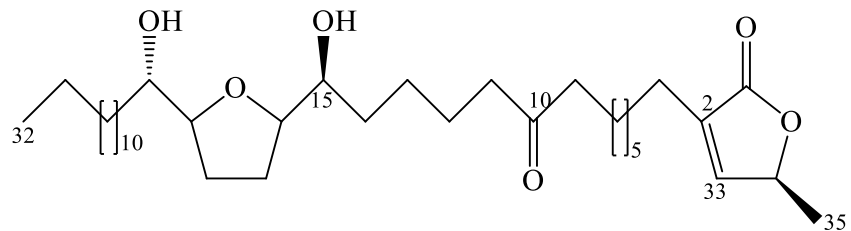
Coriadienin (26)



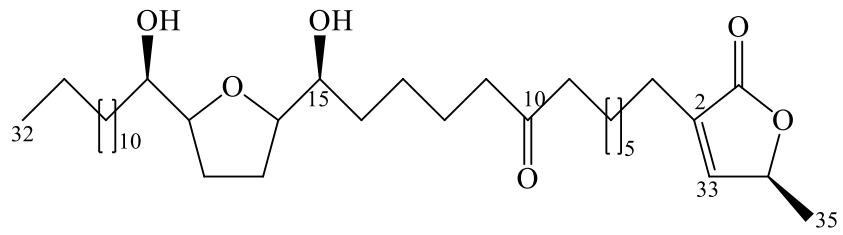
coriapentocins A (27)



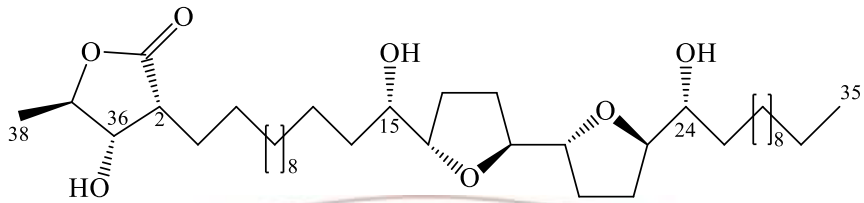
coriapentocins B (28)



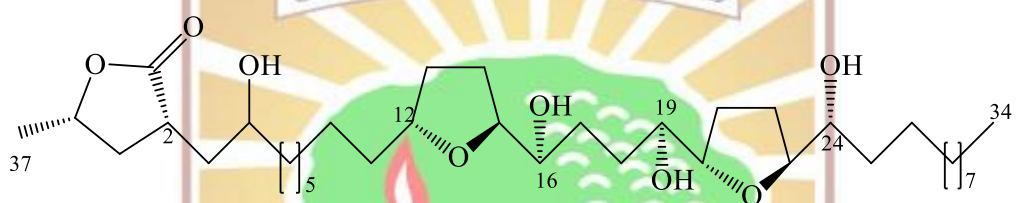
Corrossolin (29)



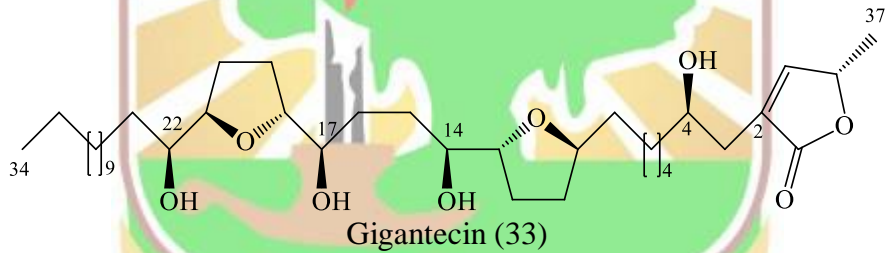
cis-corosolon (30)



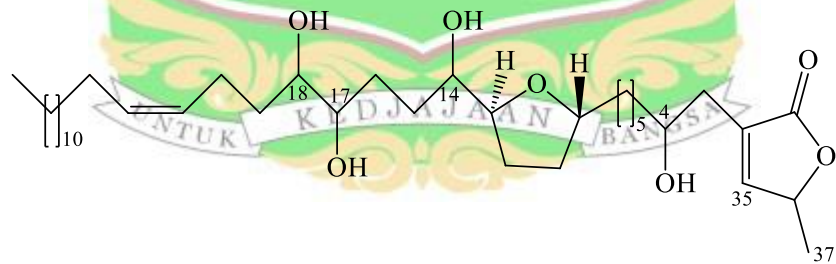
Laherradurin (31)



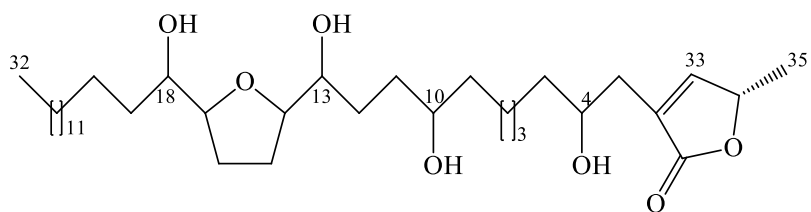
Cherimolin-2 (32)



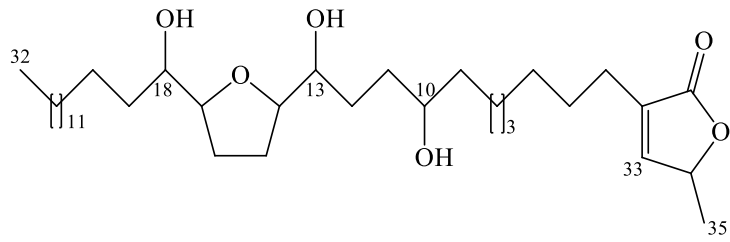
Gigantecin (33)



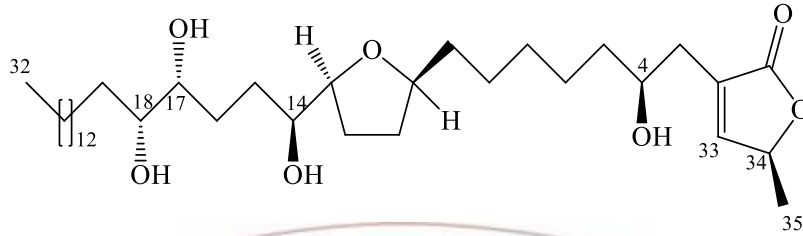
Gigantetronenin (34)



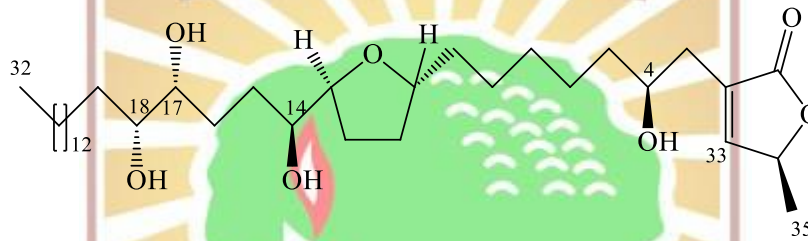
Longicin (35)



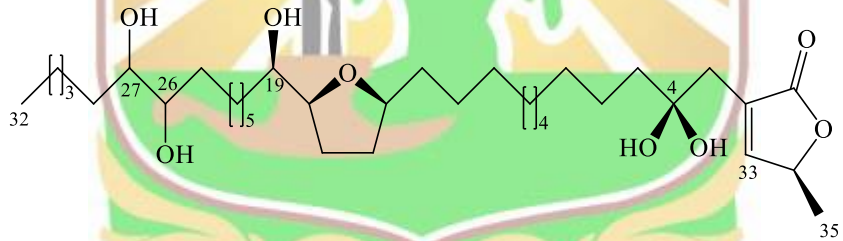
Longifolicin (36)



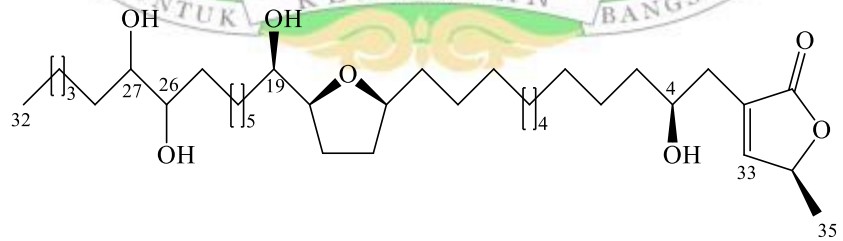
Muricatetrocin A (37)



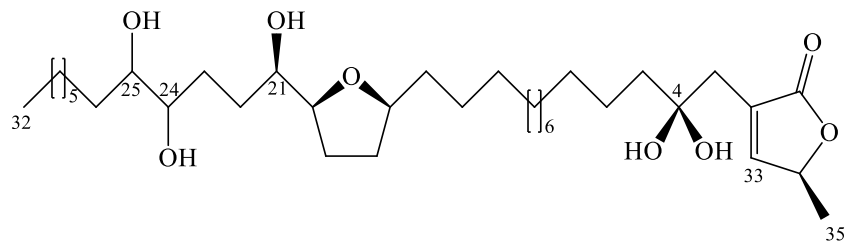
Muricatetrocin B (38)



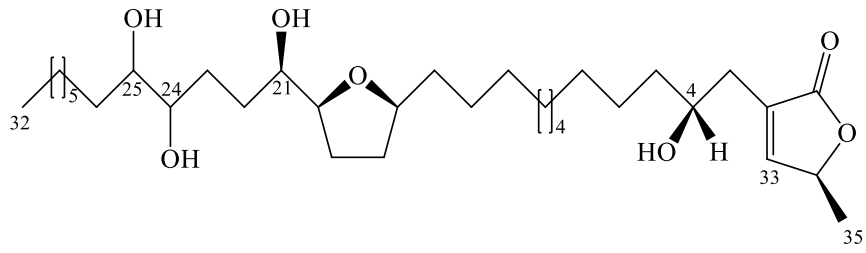
Muricin A (39)



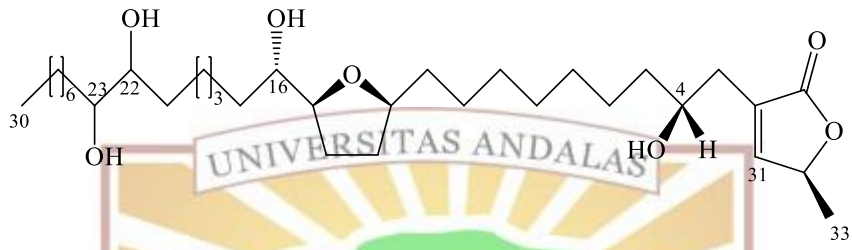
Muricin B (40)



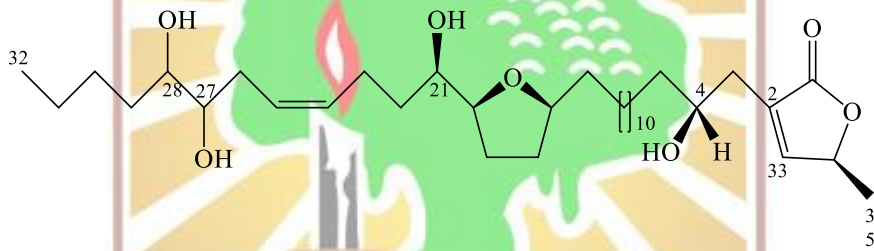
Muricin C (41)



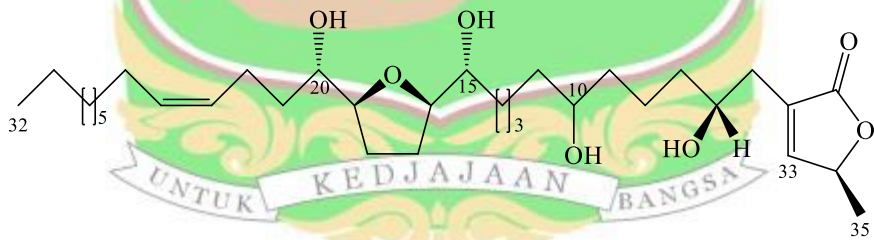
Muricin D (42)



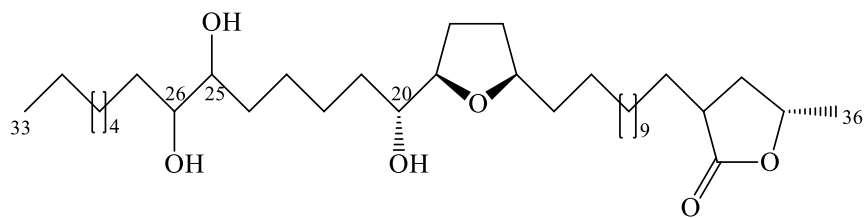
Muricin E (43)



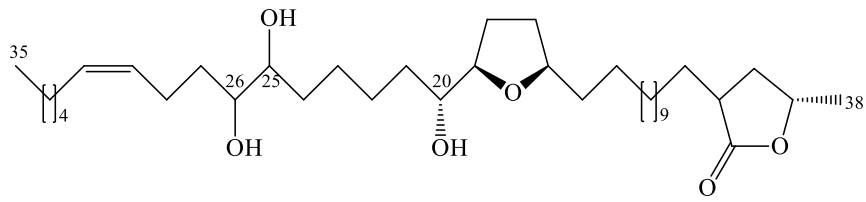
Muricin F (44)



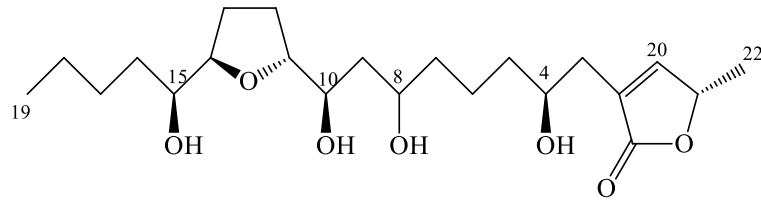
Muricin G (45)



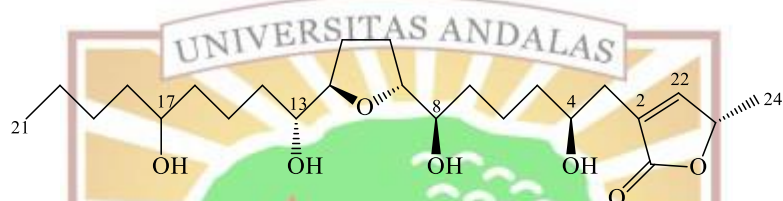
Muricin H (46)



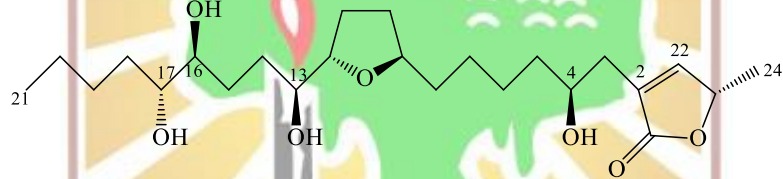
Muricin I (47)



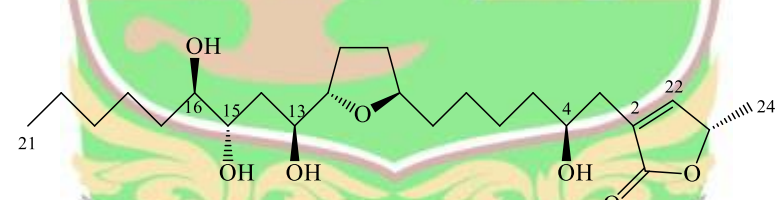
Muricin J (48)



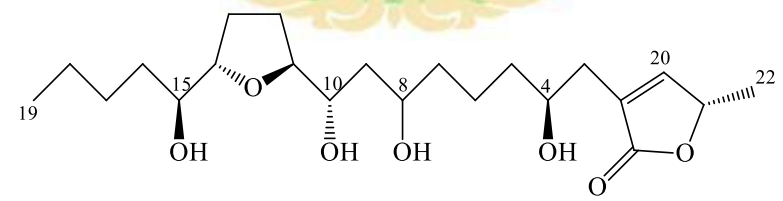
Muricin K (49)



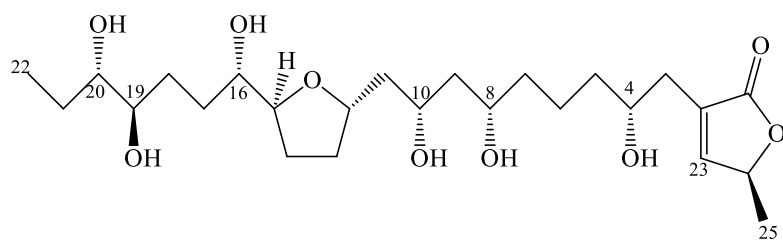
Muricin L (50)



Muricin M (51)



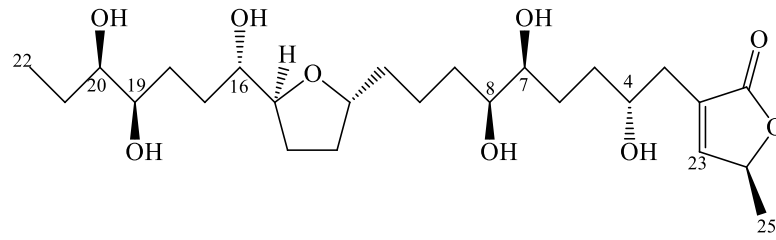
Muricin N (52)



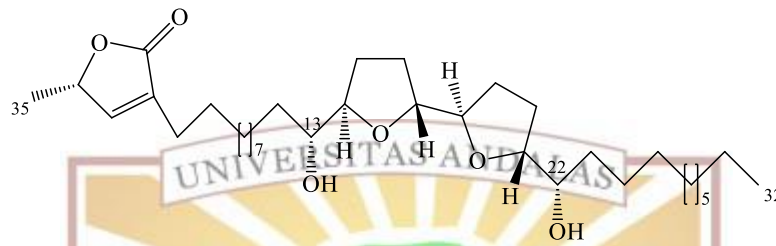
Muricin O (53)



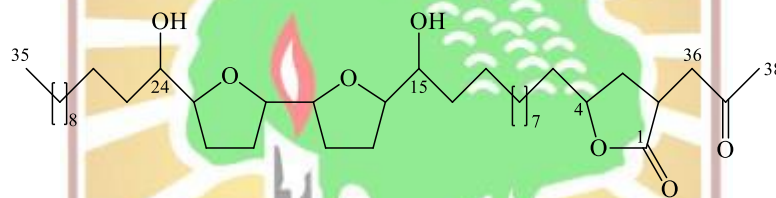
Muricoreacin (53)



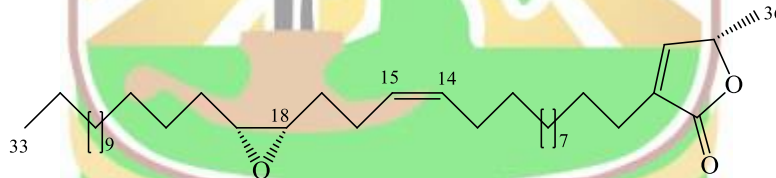
Murihexocin (54)



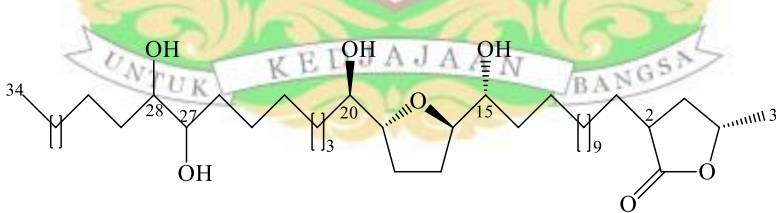
Neoannonin (55)



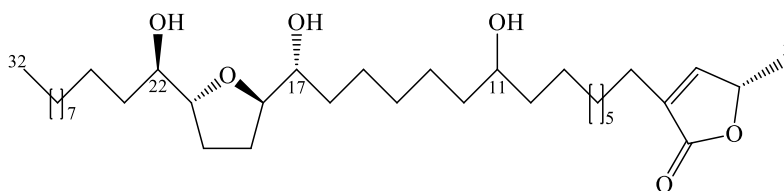
Rollanicin (56)



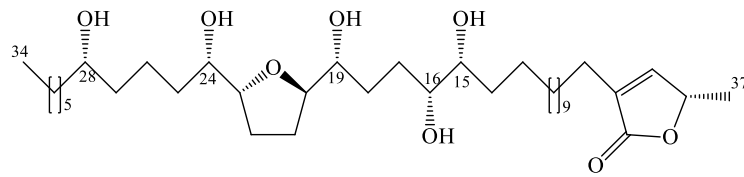
Sabadelin (57)



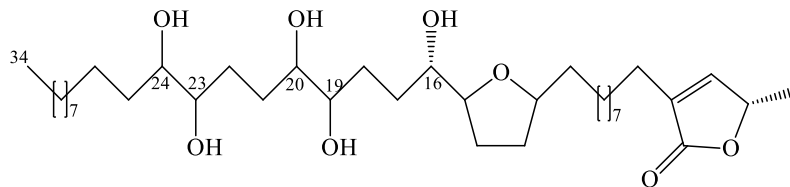
Squafosacin-B (58)



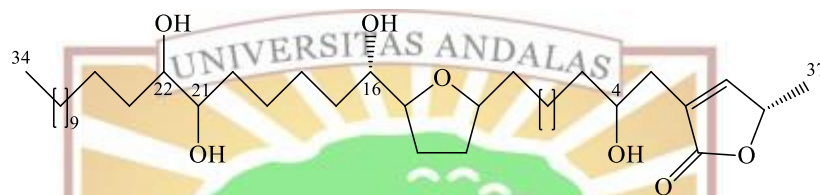
Squafosacin-C (59)



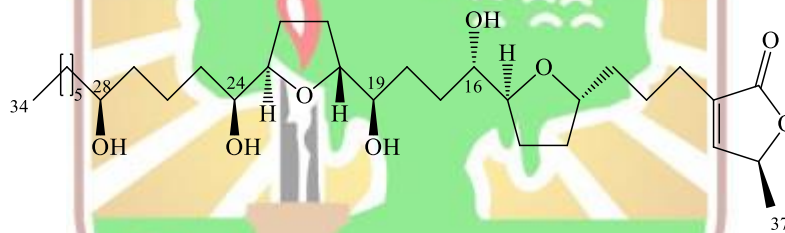
Squadiolin A (60)



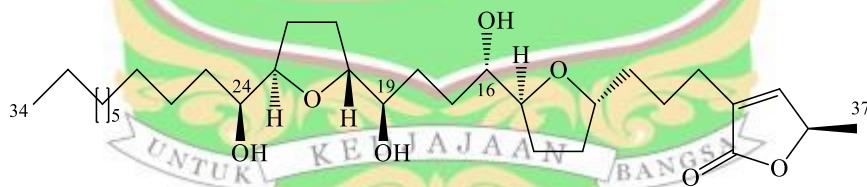
Squadiolin-B (61)



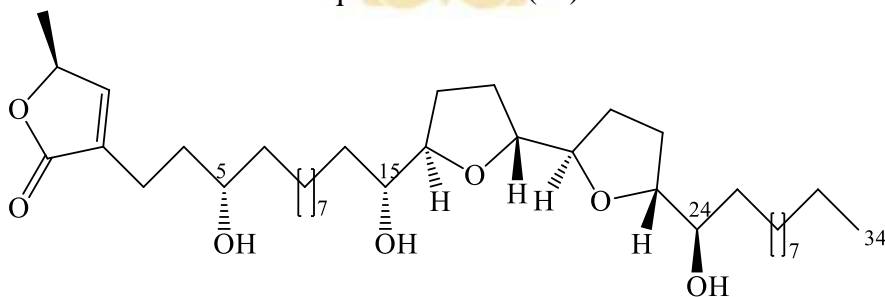
Squadiolin-C (62)



squamostatin-A (63)



squamostatin-D (64)



uvarigrandin A (65)

Gambar 4.7 Struktur Senyawa Asetogenin  
(Liaw *et al* 2008)

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan diperoleh informasi bahwa adanya bagian dari cincin Tetra Hidro Furan (THF) pada rantai senyawa dapat menyebabkan senyawa tersebut tidak lurus bahkan membentuk capit seperti laherradurrin, cherimoline-2 dan neoannonin. Bentuk tersebut memudahkan senyawa untuk memusnahkan selkanker ketika berinteraksi dengan selkanker tersebut. Panjang molekul senyawa (33-38 Å), lebar struktur tiga dimensi senyawa, semuanya itu sangat penting untuk aktivitas penghambatan pertumbuhan sel kanker. Selain itu posisi gugus OH dalam senyawa mempengaruhi aktivitas penghambatan pertumbuhan sel kanker. Oleh karena itu, senyawa asetogenin merupakan salah satu senyawa utama dari zat kemoterapi kanker yang berpotensi untuk dikembangkan (Mitsui *et al.*, 2009)

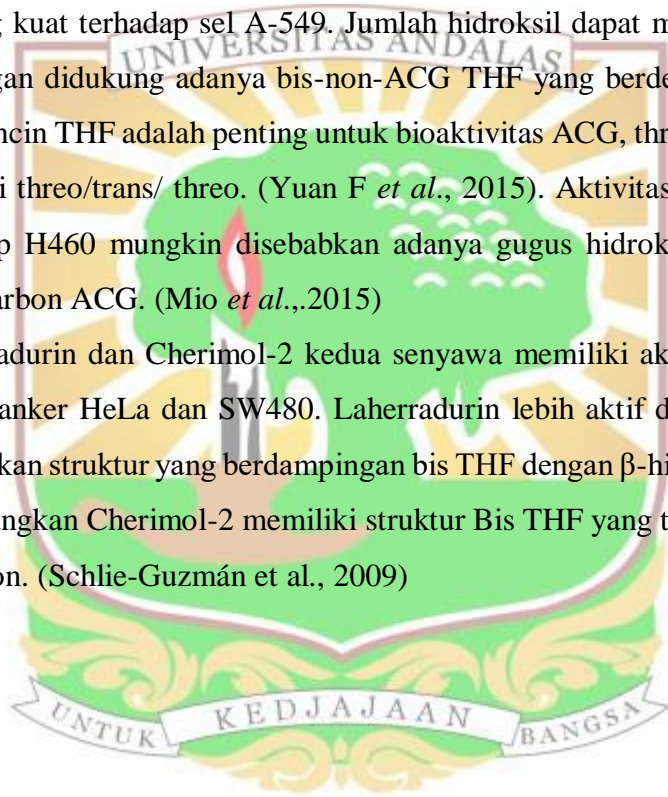
Squafosacin-B lebih bersifat sitotoksit dan Squafosacin-C lebih sitotoksit dibandingkan Squafosacin-F. Hal ini jika dihubungkan dengan strukturnya dapat disebabkan karena selain ketiga senyawa memiliki struktur yang sama atau hamper sama yang membedakannya adalah dari jumlah gugus OH. Squafosacin-B memiliki 1 (satu) gugus OH tambahan selain gugus OH yang mengapit cincin THF. Squafosacin-C memiliki 2 (dua) gugus OH tambahan sedangkan Squadiolin A memiliki 3 (tiga) gugus OH tambahan selain gugus OH yang mengapit cincin THF. Senyawa Squadiolin-B dan C dengan 1 (satu) gugus OH yang berdekatan dengan cincin THF. Maka dapat disimpulkan senyawa dengan jumlah gugus terbanyak lebih bersifat sitotoksit terhadap sel kanker yang diujikan. Squadiolin-B lebih sitotoksit dibandingkan Squadiolin-C. Hal ini jika dihubungkan dengan strukturnya dapat disebabkan karena Squadiolin-B memiliki jumlah gugus 4 (empat) gugus OH tambahan sedangkan Squadiolin-C hanya memiliki 2 (dua) gugus OH tambahan selain 1 (satu) gugus OH yang berdekatan dengan cincin THF. Secara keseluruhan Squadiolin-A memiliki aktifitas antikanker yang lebih kuat dibandingkan yang lain karena dipengaruhi oleh jumlah gugus OH, posisi OH yang mengapit cincin  $\gamma$ -lacton serta susunan stereokimia cincin THF. (Liaw *et al.*, 2008)

Pengaruh struktur terhadap aktifitas antikanker berdasarkan studi literatur dapat disebabkan ada OH bebas pada C-4 tampaknya meningkat sitotoksisitas asetogenin. Sebagai contoh, bulatasin dan annosquatin-II lebih aktif daripada uvarigrandin A dan annosquatin-I. Bis tetrahydrofuran yang tidak berdekatan,

squamostatin-A kurang sitotoksik dari pada squamostatin-D trihidroksilasi. (Chen Y. *et.al.*, 2011)

Senyawa acetogenins annonaceous bistetrahydrofuran yang berdekatan annosquacin-I, uvarigrandin A, dan bullatacin lebih sitotoksik daripada bistetrahydrofuran annonaceous yang tidak berdekatan acetogenins squamostatin-A, squamostatin-D, annosquatin-I, dan annosquatin-II. ACG bis-THF yang berdekatan menunjukkan aktivitas antitumor dan toksisitas yang lebih tinggi daripada mono-THF dan ACG bis-THF yang tidak berdekatan secara *in vivo* (Chen Y *et al.*, 2012). Acetogenin dengan hidroksil terletak pada C 16, 19 dan 24 memiliki sitotoksit yang kuat terhadap sel A-549. Jumlah hidroksil dapat menentukan sifat sitotoksit dengan didukung adanya bis-non-ACG THF yang berdekatan. Susunan stereokimia cincin THF adalah penting untuk bioaktivitas ACG, threo/trans/erythro lebih aktif dari threo/trans/ threo. (Yuan F *et al.*, 2015). Aktivitas sitotoksit yang tinggi terhadap H460 mungkin disebabkan adanya gugus hidroksil pada bagian ekeor rantai karbon ACG. (Mio *et al.*, 2015)

Laherradurin dan Cherimol-2 kedua senyawa memiliki aktifitas sitotoksit terhadap sel kanker HeLa dan SW480. Laherradurin lebih aktif dari Cherimol-2, hal ini disebabkan struktur yang berdampingan bis THF dengan  $\beta$ -hidroksi - $\gamma$ -metil- $\gamma$ -laktonn sedangkan Cherimol-2 memiliki struktur Bis THF yang tidak berdekatan dengan  $\gamma$ -lakton. (Schlie-Guzmán *et al.*, 2009)



## BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 KESIMPULAN

Berdasarkan studi literature yang telah dilakukan diperoleh beberapa kesimpulan, antara lain :

1. Senyawa metabolit sekunder pada genus *annona* yang telah ditemukan terdapat pada bagian daun, ranting, batang, kulit batang, buah, biji, akar dan kulit akar. Pada daun diperoleh senyawa alkaloid (alkaloid aporphine, oxoaporphine, proaporphine, quinolin, isoquinolin, dan protoalkaloid); flavonoid (flavonol dan flavon); terpenoid dalam bentuk monoterpena dan seskuiterpen; dan steroid dalam bentuk sitosterol dan asetogenin.  
Pada ranting telah ditemukan senyawa alkaloid (Alkaloid oxoaporphine, protoalkaloid, azaantraquinolin, isoquinolin, alkaloid indole)  
Pada Batang diperoleh senyawa Alkaloid (alkaloid aporphine, oxoaporphine, proaporphine, quinolizidin, azaantraquinolin, alkaloid indole dan protoalkaloid); Steroid (sitosterol dan stigmasterol) dan Asetogenin.  
Pada Kulit Batang diperoleh senyawa Alkaloid (alkaloid aporphine, oxoaporphine, proaporphine, quinolizidin, isoquinolin, azaantraquinolin, alkaloid indole dan protoalkaloid); Flavonoid (flavonol dan flavanol); Steroid (sitosterol dan stigmasterol) dan asetogenin.  
Pada buah diperoleh senyawa Alkaloid (alkaloid aporphine, oxoaporphine, proaporphine, quinolizidin); Terpenoid (monoterpena dan seskuiterpen); steroid (sitosterol dan stigmasterol) dan asetogenin.  
Pada biji diperoleh senyawa Alkaloid (alkaloid aporphine, oxoaporphine, azaantraquinolin, quinolin); Terpenoid dalam bentuk monoterpena dan asetogenin.  
Pada akar telah ditemukan senyawa Alkaloid (Oxoaporphine, quinolizidin); Terpenoid dalam bentuk triterpena.  
Pada kulit akar telah ditemukan senyawa Alkaloid (aporphine, oxoaporphine, protoalkaloid dan alkaloid indole).
2. Senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktifitas antioksidan adalah Alkaloid aporphine Senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktifitas



antioksidan adalah Alkaloid aporphine (anonain, asimilobin, cleistopolin, liriodenin, reticulin)

3. Senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktifitas antikanker adalah Alkaloid (aporphine, oxoaporphine, proaporphine, isoquinolin, protoberberine, protoalkaloid, azaantraquinolin, piperidin, alkaloid indole, quinolizidin); Flavonoid (flavonol, flavon, flavanol, flavonol); Terpenoid (monoterpene dan seskiterpen); steroid (sitosterol dan stigmasterol) dan asetogenin.
4. Hubungan struktur senyawa metabolit sekunder dari genus *Annona* yang memiliki aktifitas antikanker adalah untuk alkaloid, metilendioksi pada C-1 dan C-2, gugus hidroksi pada C-2, gugus metoksil pada C-3 serta adanya gugus okso, substitusi metoksil yang berdekatan pada C-11 dan C-12 dapat meningkatkan sitotoksitas alkaloid pada selkanker. Flavonoid, struktur dan substituen seperti posisi, jumlah dan sifat gugus pada cincin A dan B struktur flavonoid serta adanya glikosida, ada ikatan rangkap pada C2-C3 pada cincin C, terkonjugasi dengan gugus okso, jumlah gugus OH pada cincin A dan B mempengaruhi aktifitas antikanker. Senyawa terpen tersebut memiliki gugus metil, hidroksi dan ikatan rangkap pada senyawanya. Hal ini menjadi penyebab senyawa terpenoid memiliki aktifitas antikanker. Dilihat dari struktur senyawa steroid memiliki aktifitas sitotoksit terhadap selkanker karena dipengaruhi oleh adanya ikatan rangkap, posisi gugus metil dan hidroksil serta gugus diokso pada senyawa. Kelompok senyawa lain (asetogenin), jumlah gugus OH, posisi OH yang mengapit cincin  $\gamma$ -lacton serta susunan stereokimia cincin THF

## 5.2 SARAN

Agar lebih lengkap lagi informasi mengenai genus *Annona* maka penulis mengharapkan bagi penulis selanjutnya untuk menambahkan beberapa referensi lagi baik bersumber dari literatur primer dan literatur sekunder. Hal ini dilakukan agar informasi yang disajikan semakin lengkap terkait tema analisis. Sehingga pembahasan semakin lengkap dan dapat dijadikan panduan untuk penulisan studi literatur lainnya dan dapat memberikan informasi yang lengkap bagi para peneliti yang akan melakukan penelitian terkait tema analisis ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adeyemi. D., Omobola. A., Olarinde. S. 2009. Anti Hyperglycemic Activities of *Annona Muricata* (Linn). Afr J tradit complement altern med. 6(1),62-69.
- Adewole. S. O and Ojewole. J. A. O. 2006. Rotective Effect of *Annona Muricata* Linn. (*Annonaceae*) Leaf Aqueous Extract on Serum Lipid Profiles And Oxidative Stress In Hepatocytes of Streptozotocin-Treated Diabetic Rats, afr. J. Trad. Cam. 6 (1): 30 – 41.
- Adewole Stephen O and Ojewole John A. O. 2006. Immunohistochemical and Biochemical Effects of *Annona muricata* linn. (*Annonaceae*) Leaf Aqueous Extract on Pancreatic  $\beta$ -cells of Streptozotocin-Treated Diabetic Rats, Pharmacologyonline 2: 335-355.
- Agu. K.C and Okolie. P.N. 2017. Proximate Composition, Phytochemical Analysis, and In Vitro Antioxidant Potentials of Extracts of *Annona muricata* (Soursop). Food Sci Nutr. 1–8.
- Agullo, G.; Gamet-Payrastre, L.; Manenti, S.; Viala, C.; Re´me´sny, C.; Chap, H.; Payrastre, B. 1997. Relationship Between Flavonoid Structure And Inhibition Of Phosphatidylinositol 3-Kinase: A Comparison With Tyrosine Kinase And Protein Kinase C Inhibition. Biochem. Pharmacol. 53, 1649–1657
- Araya H, Sahai M, Singh S et al. 2002. Squamocin-O-1 and squamocin-O-2, New Adjacent Bistetrahydrofuran Acetogenins From The Seeds of *Annona squamosa*. Phytochemistry 61:999–1004
- Asare G A, Afriyie D, Ngala R A, Abutiati H, Doku D, Mahmood S A, and Habibur Rahman. 2015. Antiproliferative Activity of Aqueous Leaf Extract of *Annona muricata* L. on the Prostate, BPH-1 Cells, and Some Target Genes. Integrative Cancer Therapies 1–10.
- Asma O.E Mohammedb. W.A, Darwisha. M.O. 2020. Review of Phytochemical and Medical Applications of *Annona Muricata* Fruits. Journal of Chemical Reviews. Volume 2, Issue 1, Pages 70-79.
- Augusto F, Valente ALP, Tada ES, Rivellino SR. 2000. Screening of Brazilian fruit aromas using solid-phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr A 873:117–127.
- Badrie, N., & Schauss, A. G. 2010. Soursop (*Annona muricata* L.): composition, nutritional value, medicinal uses, and toxicology. In Bioactive foods in promoting health. Academic Press. pp. 621-643.

- Balusamy, S. R., Perumalsamy, H., Huq, M. A. & Balasubramanian, B. 2018. Anti-Proliferative Activity Of *Origanum Vulgare* Inhibited Lipogenesis And Induced Mitochondrial Mediated Apoptosis In Human Stomach Cancer Cell Lines. *Biomed Pharmacother*, 108, 1835-1844
- Bai F, Matsui T, Ohtani-Fujita N, Matsukawa Y, Ding Y, Sakai T. 1998. Promoter activation and following induction of the p21/WAF1 gene by flavone is involved in G1 phase arrest in A549 lung adenocarcinoma cells. *FEBS Lett*. 437:61–64.
- Benavente-García, O.; Castillo, J.; Mari'n, F. R.; Ortun'õ, A.; Del Rio, J. A. 1997. Uses And Properties Of Citrus Flavonoids. *J. Agric. Food Chem*. 45, 4505–4515
- Banjarnahor. S.D.S and Nina Artanti. N. 2014. Antioxidant Properties of Flavonoids. *Med J Indones*. 23 : 239-44.
- Barrachina, I., Neske. A., Granell. S., Bermejo. A., Chahboune. N., El Aouad. N., Zafra-Polo. M. C. 2004. Tucumanin, a  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -lactone Bistetrahydrofuranic Acetogenin from *Annona cherimolia*, is a Potent Inhibitor of Mitochondrial Complex I. *Planta Medica*, 70(9), 866–868.
- Bartley. J. P. 1987. Volatile constituents of *custard apple*. *Chromatographia* 23:129–131
- Baskar. R., Rajeswari. V, Kumar. T. S. 2007. In Vitro Antioxidant Studies In Leaves of *Annona* Species. *Ind J Exp Biol*. 45:480–485.
- Benavente-García, O.; Castillo, J.; Lorente, J.; Alcaraz, M.; Yan'ez, J.; Martinez, C.; Vicente, V.; Lozano, J. A. 2005. Antiproliferative Activity Of Several Phenolic Compounds Against Melanoma Cell Lines: Relationship Between Structure And Activity. *Agro Food Ind. Hi-Tech* 2005, 4, 30–34.
- Benavente-García, O., & Castillo, J. 2008. Update on Uses and Properties of Citrus Flavonoids: New Findings in Anticancer, Cardiovascular, and Anti-inflammatory Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(15), 6185–6205.
- Bhalke. R. D., and Chavan. M. J. 2011. Analgesic and CNS depressant activities of extracts of *Annona reticulata* Linn. bark. *Phytopharmacology* 1:160–165
- Bicas. J. L., Molina G., Dionísio. A. P. 2011. Volatile Constituents Of Exotic Fruits From Brazil. *Food Res Int* 44:1843–1855.

- Brown. J. P. 1980. A Review of The Genetic Effects of Naturally Occurring Flavonoids, Anthraquinones and Related Compounds. *Mutat. Res.* 75: 243-277.
- Borup-Grochtmann, I., and Kingston. D. G. I. 1982. Aporphine Alkaloids From *Annona acuminata*. *Journal of Natural Products*, 45 (1), 102.
- Campos. F. R., Batista. R. L., and Batista. C. L. 2008. Isoquinoline Alkaloids From Leaves of *Annona sericea* (*Annonaceae*). *Biochem Syst Ecol.* 36: 804- 806.
- Caparros-Lefebvre and John Steele. 2005. Atypical Parkinsonism On Guadeloupe, Comparison With The Parkinsonism–Dementia Complex Of Guam, And Environmental Toxic Hypotheses. *Environmental Toxicology And Pharmacology.* 19 (3), 407–413.
- Castaneda. P., Garcia. E., Mata. R., and Rico. V. 1994. Constituents of *Annona glabra*. *Fitoterapia* 65, 478-478.
- Carlos. A. T. Siqueira. O., Adilson. S. 2011. Chemical Constituents Of The Volatile Oil From Leaves Of *Annona Coriacea* And *In Vitro* Antiprotozoal Activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy.* 21(1): 33-40.
- Cassady. J. M. 1990. Natural Products as a Source of Potential Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventative Agents. *Journal of Natural Products*, 53 (1), 23-41.
- Castro, I; Villegas, JR; Soeder, B; Castro, O; Soeder, B. 1996. Oxoaporphine Alkaloids from *Annona purpurea* wood. *Fitoterapia.* 67 (2), 181-182.
- Chang, F.R., Chen. C. Y., Hsieh, T.J., Cho, C. P., Wu, Y. C. 2000. Chemical Constituents From *Annona glabra* III. *J.Chin. Chem. Soc.* 47: 913–920.
- Chang. FR; Wei, JL; Teng, CM; Wu, YC. 1998a. Antiplatelet aggregation constituents from *Annona purpurea*. *Journal of Natural Products.* 61 (12):1457-1461.
- Chang Fang-Rong, Jien-Lin Chen, Hui-Fen Chiu. 1998. Acetogenins From Seeds Of *Annona Reticulata*, *Phytochemistry*, Vol. 47, No. 6, pp. 1057-1061.
- Chang FR and Wu YC. 2001. Novel cytotoxic *Annonaceae* acetogenins from *Annona muricata*. *J Nat Prod* 64(7): 925-31.



- Champy, P., Höglinger, G. U., Féger, J., Gleye, C. 2004. Annonacin, a Lipophilic Inhibitor of Mitochondrial Complex I, Induces Nigral and Striatal Neurodegeneration in Rats: Possible Relevance for Atypical Parkinsonism in Guadeloupe. *Journal of Neurochemistry*.88(1).,63-69
- Chang, FR; Wei, JL; Teng, CM; Wu, YC. 1998b. Two new 7-dehydroaporphine alkaloids and antiplatelet action aporphines from the leaves of *Annona purpurea*. *Phytochemistry*. 49 (7):2015-2018.
- Chang FR, Chen CY, Hsieh TJ, Cho CP, Wu YC. 2000. Chemical constituents from *Annona glabra* III. *J Chin Chem Soc-taip*. 47(4B): 913-20.
- Chang Fang-Rong, Liaw Chih-Chuang, Chih-Yuan Lin. 2003. New Adjacent Bis-Tetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona muricata*, *Planta Med*. 69(3): 241-246.
- Chavan J, Dinesh R. Kolhe, Pravin S. Wakte. 2012. Analgesic and Antiinflammatory Activity of Kaur-16-en-19-oic acid from *Annona reticulata* L. Bark, *Phytother. Res*. 26: 273–276.
- Chavan, M. J., Wakte, P. S., & Shinde, D. B. 201). Analgesic and anti-inflammatory activities of 18-acetoxy-ent-kaur-16-ene from *Annona squamosa* L. bark. *Inflammopharmacology*, 19(2): 111–115.
- Chen, C.-Y.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. 1997. Cherimoline, a novel alkaloid from the stems of *Annona cherimola*. *Tetrahedron Lett*. 38, 6247–6248.
- Chen, C.Y., Chang, F.R., Chiu, H.F., Wu, M.J., Wu, Y.C., 1999a. Aromin-A, an annonaceous acetogenins from *Annona cherimola*. *Phytochemistry* 51 (2), 429-433.
- Chen, C.Y., Chang, F.R., Teng, C.M., Wu, Y.C., 1999b. Cheritamine, a new N-fatty acyl tryptamine and other constituents from the stems of *Annona cherimola*. *Journal of the Chinese Chemical Society* 46(1), 77-86.
- Chen, C.Y.; Chang, F.R.; Pan, W.B.; Wu, Y.C. 2001. Four alkaloids from *Annona cherimola*. *Phytochemistry*. 56,753–757.
- Chen CH, Tian-J.H, Tsan-Zon Liu, Chi-Liang Chern, Pei-Ying Hsieh, and Chung-Yi Chen. 2004. Annoglabayin, a Novel Dimeric Kaurane Diterpenoid, and Apoptosis in Hep G2 Cells of Annomontacin from the Fruits of *Annona glabra*. *J. Nat. Prod*. 67, 1942-1946.



- Chen Y, Chen J, Xiang Li. 2011. Cytotoxic Bistetrahydrofuran *Annonaceous* Acetogenins from the Seeds of *Annona squamosa*, *Journal of Natural Products*, 74(11): 2477–2481.
- Chuang H, Pei-Wen Hsieh, Yu-Liang Yang. 2008. Cyclopeptides with Anti-inflammatory Activity from Seeds of *Annona montana*, *J. Nat. Prod.* 71, 1365–1370.
- Coria-Télez, A.V.; Montalvo-González, E.; Yahia, E.M.; Obledo-Vázquez, E.N. 2018. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arab. J. Chem.* 11, 662–691.
- Cortés D., Myint S. H., Dupont B. and Davoust D. (1993 b) “Bioactive Acetogenins from Seeds of *Annona cherimolia*.” *Phytochemistry*, 32 (6) : 1475-1482.
- Cruz-Chacón IDL, González-Esquinca AR, Fefer PG, Garcia LFJ. Liriodenine, early antimicrobial defence in *Annona diversifolia*. *Z Naturforsch C.* 2011; 66: 377-384.
- Cruz PEO, Costa EV, Moraes VRS, Nogueira PCL, Vendramin ME, Barison A, et al. Chemical constituents from the bark of *Annona salzmannii* (Annonaceae). *BiochemSyst Ecol.* 2011; 39: 872-875.
- Costa EV, Cruz PEO, Lourenco CC, Moraes VRS, Nogueira PCL, Salvador MJ. 2013. Short Communication, Antioxidant and antimicrobial Activities of Aporphinoids and Other Alkaloids From The Bark of *Annona salzmannii* A. DC. (Annonaceae). *Nat Prod Res.* 27 (11): 1002-1006.
- Costa EV and Pinheiro B .2009. Antimicrobial and antileishmanial activity of essential oil from the leaves of *Annona foetida* (Annonaceae), *Quim. Nova*, Vol. 32, 1, 78-81.
- Costa EV, Pinheiro MLB, Xavier CM, Silva JRA, Amaral AC, Souza ADL, et al. 2006. A Pyrimidine- $\beta$ -carboline and other alkaloids from *Annona foetida* with antileishmanial activity. *J Nat Prod.* 69: 292-294.
- Costa E V, Lívia Macedo Dutraa , Hugo César Ramos de Jesusa , Paulo Cesar de Lima Nogueira, Valéria Regina de Souza Moraes. 2011. Chemical Composition and Antioxidant, Antimicrobial, and Larvicidal Activities of the Essential Oils of *Annona salzmannii* and *A. pickelii* (Annonaceae).

- Costa EV, Pinheiro MLB, Souza ADLD, Barison A, Campos FR, Valdez RH, et al. 2011. Trypanocidal activity of oxoaporphine and pyrimidine- $\beta$ -carboline alkaloids from the branches of *Annona foetida* Mart. (*Annonaceae*). *Molecules*. 16: 9714-9720.
- Cruz-Chacón IDL, González-Esquinca AR. 2012. Liriodenine alkaloid in *Annona diversifolia* during early development. *Nat Prod Res*. 26, 1, 42-49.
- da C Alves T, Gonçalves MRS, Correia FCS et al. 2014. New acetogenins from the seeds of *Annona coriacea*. *Helv Chim Acta* 97:1469–1474
- Damasceno DC, Volpato GT, Sartori TC, Rodrigues PF, et al. 2002. Effects of *Annona squamosa* extract on early pregnancy in rats. *Phytomedicine* 9: 667-672.
- Dang QL, Kim WK, Nguyen CM et al (2011) Nematicidal and antifungal activities of annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* against various plant pathogens. *J Agric Food Chem* 59:11160–11167.
- De Filippis, R.A.; Maina, S.L.; Crepin, J. 2004. Medicinal Plants of the Guianas (Guyana, Surinam, French Guiana); Department of Botany, National Museum of Natural History, Smithsonian Institution: Washington, DC, USA.
- De Oliveira, A.B.; De Oliveira, G.G.; Carazza, F.; Maia, J.G.S. 1987. Geovanine, a New Azaanthracene Alkaloid From *Annona ambotay Aubl*. *Phytochemistry*, 26, 2650–2651.
- Dholvitayakhun A, Trachoo N, Sakee U, Cushnie TP (2013) Potential applications for *Annona squamosa* leaf extract in the treatment and prevention of foodborne bacterial disease. *Nat Prod Commun* 8:385–388.
- Dong L, Jingguang Y, Lan S, Xiuzhen L, Shaorong G, Jitian L (1998) Studies on chemical constituents of the seeds from *Annona reticulata* (*Annonaceae*). *Nat Prod Res Dev* 10:1–7.
- Dos, S.A.F.; Sant’Ana, A.E. 2000. The molluscicidal activity of plants used in Brazilian folk medicine. *Phytomedicine*, 6, 431–438.
- Duret P., Gromek D., Hocquemiller R. and Cavé A. 1994 “Isolation and Structure of Three New Bis-Tetrahydrofuran Acetogenins from the Roots of *Annona cherimolia*.” *Journal of Natural Products*, 57 (7) : 911-916.
- Dutra LM, Costa EV, Souza Moraes VRS, Nogueira, PCL, Vendramin ME,

- Barison A. 2012. Chemical constituents from the leaves of *Annona pickelii* (Annonaceae). *Biochem Syst Ecol.*; 41: 115-118.
- Duval R A, Philippe D, Guy L, Eva P, Reynald H. 2005. Semisynthesis and biological activity of aminoacyl triesters of squamocin, an *annonaceous* acetogenin. [Bioorganic & Medicinal Chemistry](#). **13**, **11**, 3773-3781.
- Egydio APM, Valvassoura TA, Santos DYA. 2013 Geographical variation of isoquinoline alkaloids of *Annona crassiflora* Mart. from cerrado, Brazil. *Biochem Syst Ecol.*; 46: 145-151.
- Egydio-Brandão, Anary Priscila Monteiro, Novaes, Paula<sup>1</sup> and Santos, Déborah Yara Alves Cursino dos. 2017. Alkaloids from *Annona*: Review from 2005 to 2016. *JSM Biochemistry & Molecular Biology*. 4(3):1031.
- El-Darier SM and Abdelhady, E. F. 2017. Phytochemistry and Cytotoxic Activity of *Annona squamosa* L. Fruit Pulp against Human Carcinoma Cell Lines. *Cancer Biology*. 7(3).
- Elattar TM, Virji AS. 2000. Effect of tea polyphenols on growth of oral squamous carcinoma cells in vitro. *Anticancer Res*;20:3459–3465.
- Elattar TM, Virji AS. 2000. The inhibitory effect of curcumin, genistein, quercetin and cisplatin on the growth of oral cancer cells in vitro. *Anticancer Res*;20:1733–1738.
- Fall D, Badiane M, Ba D, Loiseau P, Bories C, Gleye C, Laurens A, Hocquemiller R (2003) Antiparasitic effect of Senegalese *Annonaceae* used in traditional medicine. *Dakar Med* 48:112–116.
- Fang Y.Z., S. Yang, and G. Wu. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, vol. 18, no. 10, pp. 872–879.
- Fatema I B, Chowdhury N S, Charu T K, Liya F I and Nafia Sultana. 2021. Phytochemical and Pharmacological Studies of the genus *Annona*: A Review. *International Journal of Recent Innovations in Academic Research*. 5(1):23-24.
- Fenge WGS, Lu Z, Yan Z, Jon TS, Jerry LM. 1995. Additional bioactive acetogenins, annomutacin from the leaves of *Annona muricata* and (2,4- trans and cis)-10r-Annonacin-a-ones, from the leaves of *Annona muricata*. *J Nat Prod* 58(9): 1430-37.
- Flora Priyadarshini, J., Sivakumari, K., Selvaraj, R., Ashok, K., Jayaprakash, P., & Rajesh, S. 2018. Green Synthesis Of Silver Nanoparticles

- Fofana S, Ziyaev R, Abdusamatov A, Zakirov SK. 2011. Alkaloids from *Annona muricata* leaves. *Chem Nat Compd* 47: 321. doi: 10.1007/s10600-011-9921-5.
- Fofana S, Keita A, Balde S, Ziuavev R, Aripova SF. 2012. Alkaloids from leaves of *Annona muricata*. *Chem Nat Comp.*; 48: 714-714.
- Formagio A.S.N., Maria do Carmo Vieira, et al. 2013. Composition and Evaluation of the Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of the Essential Oil from *Annona sylvatica* A. *St.-Hil.* *J Med Food* 16 (1) 2013, 20–25.
- Fresno A. Villar del and Cañavate J. L. R. 1983 “Alkaloids from *Annona cherimolia* Seed.” *Journal of Natural Products*, 46 (3) : 438.
- Fukai T, Sakagami H, Toguchi M, Takayama F, Iwakura I, Atsumi T, Ueha T, Nakashima H, Nomura T. 2000. Cytotoxic activity of low molecular weight polyphenols against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res.* 20: 2525–2536.
- [Gavamukulya Y, Abou-Ellella F, Wamunyokoli F, and AEl-Shemy H. 2014. Phytochemical screening, anti-oxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water leaves extracts of \*Annona muricata\* \(Graviola\). \*Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.\* 7\(Suppl 1\): S355-S363.](#)
- Geum-soog Kim, Lu Zeng, Feras alali. 1998. Muricoreacin And Murihexocin C, Mono-Tetrahydrofuran Acetogenins, From The Leaves Of *Annona muricata*. *Phytochemistry*. Vol. 49. No 2. pp.565-571.
- Geurts F. 1981. *Annonaceous Fruits*. Royal Tropical Amesterdam the Netherland.16 pp.
- Gleye C, Duret P, Laurens A, Hocquemiller R, Cave´ A. 1998. cis-monotetrahydrofuran acetogenins from the roots of *Annona muricata*. *J.Nat Prod* 61(5): 576-9. doi: 10.1021/np970494m
- Gleye C, Raynaud S, Fourneau C, Laurens A, Lapre´vote O, Serani L. 2000. Cohibins C and D, two important metabolites in the biogenesis of acetogenins from *Annona muricata* and *Annona nutans*. *J Nat Prod* 63(9): 1192-6.
- Gleye C, Akendengue B, Laurens A, Hocquemiller R. 2001. Coronin from roots of *Annona muricata*, a putative intermediate in acetogenin biosynthesis (1). *Planta Med* 67(6): 570-2.



- Gyesi, J.N, Opoku, R and Borquaye. L.S. 2019. Chemical Composition, Total Phenolic Content, and Antioxidant Activities of the Essential Oils of the Leaves and Fruit Pulp of *Annona muricata L.* (Soursop) from Ghana. *Biochemistry Research International* Volume 2019, Article ID 4164576, 9 pages.
- Gupta-Elera, Andrew R. Garrett, Andres Martinez. 2011. The antioxidant properties of the cherimoya (*Annona cherimola*) fruit,44. 2205-2209.
- Gomes de Melo, Thiago Antônio, Valérium Thijan. 2010. Antiproliferative Activity, Antioxidant Capacity and Tannin Content in Plants of Semi-Arid Northeastern Brazil, *Molecules*. 15, 8534-8542.
- González-Trujano, M.E.; Navarrete, A.; Reyes, B.; Hong, E. 1998. shot comunication Some Pharmacological Effects of The Ethanol Extract of Leaves of *Annona diversifolia* on The Central Nervous System in Mice. *Phyther. Res.* 12, 600–602.
- Gu. Z. M. Xin-ping Fang, Matthew J Rleser 1993. New Cytotoxic *Annonaceous* Acetogenins: Bullatanocin and cis- and trans-Bullatanocinone, From *Annona bullata* (*Annonaceae*) *Tetr & dron* Vol. 49. No 4. pp 747-754
- Hasrat, JA; De Bruyne, T; De Bakcer, JP; Vauquelin, G; Vlietinck, AJ. 1997. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HTergic 5-HT1A receptor agonists in rats: unexploited antidpressive (lead) products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 49 (11), 1145-1149.
- Haykal T, Nasr P, Hodroj M. 2019. *Annona cherimola* Seed Extract Activates Extrinsic and Intrinsic Apoptotic Pathways in Leukemic Cells. *Toxins*. 11. 506.
- Han D, Tachibana H, Yamada K. 2001. Inhibition of environmental estrogen-induced proliferation of human breast carcinoma MCF-7 cells by flavonoids. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 37:275–282.
- Hisham A., Sunitha C., Sreekala U., Pieters L., De Bruyne T., Van den Heuvel H. and Claeys M. 1994. Reticulacinone, an Acetogenin from *Annona reticulata*. *Phytochemistry*, 35 (5) : 1325-1329.
- Hopp DC, Zeng L, Gu ZM, Kozlowski JF, McLaughlin JL. 1997. Novel mono- tetrahydrofuran ring acetogenins, from the bark of *Annona squamosa*, showing cytotoxic selectivities for the human pancreatic carcinoma cell line, PACA-2. *J Nat Prod* 60(6): 581-6.



- Hopp DC, Alali FQ, Gu ZM, McLaughlin JL (1998) Three new bioactive bis-adjacent THFring acetogenins from the bark of *Annona squamosa*. *Bioorg Med Chem* 6:569–575.
- Huang, H. C.; Wang, H. R.; Hsieh, L. M. 1994. Antiproliferative Effect of Baicalein, a Flavonoid From Chinese Cerb, on Vascular Smooth Muscle Cell. *Eur. J. Pharmacol.* 251, 91–93
- Hui, YH; Wood, KV; Mc Laughlin, JL. 1992. Bullatencin, 4-deoxyasimicin, and the uvariamicins: additional bioactive *annonaceous* acetogenins from *Annona bullata* Rich. (Annonaceae). *Natural Toxins.* 1 (1), 4-14.
- Hui, YH; Ruprecht, JK; Liu, YM; Anderson, JE; Smith, DL; Chang, CJ; Mc Laughlin, JL. 1989. Bullatacin and bullatacinone: two highly potent bioactive acetogenins from *Annona bullata*. *Journal of Natural Products*, , 52 (3), 463-477.
- Hummer, K. E, N. Bassil, and W. Njuguna. 2011 . *Fragaria*. In C. Kole [ed.], *Wild crop relatives: Genomic and breeding resources*. Springer, Berlin, Germany. pp 17–44
- Jamkhande P G, Ajgunde B R and Jadge D R. 2017. *Annona cherimola* Mill. (Custard apple): a Review On Its Plant Profile, Nutritional Values, Traditional Claims And Ethnomedicinal Properties. *Orient Pharm Exp Med*.
- Jansen, P.C.M.; Jukema, J.; Oyen, L.P.A.; van Lingen, T.G. 1991. *Annona reticulata* L. In *Plant Resources of South-East Asia No. 2: Edible fruits and nuts*; Verheij, E.W.M., Coronel, R.E., Eds.; Pudoc: Wageningen, The Netherlands. p. 316.
- Jaramillo MC, Arango GJ, Gonzalez MC, Robledo SM, Velez ID. 2000. Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp. *Fitoterapia* 71(2): 183-6.
- Jayendra M, Kumar Y (2013) New compound 6,7-dimethoxy-2-methylisoquinolinium from Indian medicinal plant *Annona squamosa* L. *Int J Chem Anal Sci* 4:161–168.
- Jirovetz L, Buchbauer G, Shafi PM, Saidutty A (1998) Analysis of the essential oils of the leaves and roots of *Annona reticulata* (Annonaceae) from South-India. *Ernaehrung* 22:9–10.
- Joy B and Rao JM. 1997. Essential oil of the leaves of *Annona squamosa* L.. *J Essent Oil Res* 9(3): 349-50.

- Jossang A 1991. Annomontacine: Une Nouvelle Acétogénine  $\gamma$ -Lactone-Monotetrahydrofurannique Cytotoxique De *L'annonna montana*, Vol.54. No 4. PP.967-971.
- Julián-Loeza;Norma Francenia;Valadez-Blanco. 2011. Chemical composition, color, and antioxidant activity of three varieties of *Annona diversifolia* Safford fruits. Volume 34. Issue 2.1262-1268.
- Julianto T. 2019. Fitokimia. Yogyakarta. Universitas Islam Indonesia.
- Kaleem M, Asif M, Ahmed Q U, and Bano B. 2006. Antidiabetic and antioxidant activity of *Annona squamosa* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Singapore Med J. 47(8):670-675.
- Kang, Y.F.; Liu, C.M.; Kao, C.L.; Chen, C.Y. 2014. Antioxidant and Anticancer Constituents From The Leaves of *Liriodendron Tulipifera*. Molecules. 19(4), 4234-4245.
- Karou, S.D.; Tchacondo, T.; Djikpo Tchibozo, M.A.; Abdoul-Rahaman, S.; Anani, K.; Koudouvo, K.; Batawila, K.; Agbonon, A.; Simpore, J.; de Souza, C. 2011. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus and hypertension in the Central Region of Togo. Pharm. Biol., 49, 1286–1297.
- Kaur R, Kapoor K, Kaur H. 2011. Plants as a source of anticancer agents. J Nat Prod. Plant. Resour. 1(1):119-124.
- Kim GS, Zeng L, Alali F, Rogers LL, Wu FE. 1998a. Muricoreacin and murihexocin C monotetrahydrofuran acetogenins from the leaves of *Annona muricata*. *Phytochemistry* 49(2): 565-71.
- Kim DH, Son JK, Woo MH. 2001. Annomocherin, Annonacin and annomontacin: a novel and two known bioactive monotetrahydrofuran *Annonaceous* acetogenins from *Annona cherimolia* seeds. *Arch Pharm Res* 24(4): 300-6.
- Kim DH, Ma ES, Suk KD, Son JK, Lee JS, Woo MH. 2001. Annomolin and annocherimolin, new cytotoxic *Annonaceous* acetogenins from *Annona cherimolia* seeds. *J Nat Prod* 64(4): 502-6.
- Kossouoh, C., Moudachirou, M., Adjakidje, V., Chalchat, J.-C., & Figue´re´do, G. (2007). Essential oil chemical composition of *Annona muricata* L. leaves from Benin. *Journal of Essential Oil Research*, 19, 307–309.
- Kusmardiyani S, Suharli Y A, Insanu M, and Fidrianny I. 2020. Phytochemistry and pharmacological activities of *Annona* genus: A

review. *Current Research on Biosciences and Biotechnology* 2 (1); 77-88.

- Laguna-Hernández G, Brechú-Franco AE, De la Cruz-Chacón I, González-Esquinca AR (2017) A histochemical technique for the detection of *Annonaceous* acetogenins. In: Pellicciari C, Biggiogera M (eds) *Histochemistry of single molecules, methods in molecular biology*. Human Press, New York, pp 331–338.
- Laprevote, O.; Leboeuf, M.; Cave, A.; Provost, J.; Forgacs, P.; Jacquemin, H. 1988. Alkaloids of the *Annonaceae*. 88. Alkaloids of *Annona paludosa* Aublet. *Plant. Med. Phytother.*, 22, 159–164.
- Lall N, Kishore N, Bodiba D, More G, Tshikalange E, Kikuchi H, Oshima Y. 2017. Alkaloids from aerial parts of *Annona senegalensis* against *Streptococcus mutans*. *Nat Prod Research.*; 31: 1944-1947.
- Langason R. B. F., Akunyili D. N. and Akubue P. I. 1994. A Preliminary Study of the Gastrointestinal Effects of Some Nigerian Medicinal Plants. *Fitoterapia*, 65 (3) : 235-241.
- Leboeuf, M, Cave, A, Forgacs, P, Tiberghien, R, Provost, J, Touche, A, Jacquemin, H. 1982. Alkaloids of the *Annonaceae*. 40. Chemical and pharmacological study of the alkaloids of *Annona montana* Macf. *Plantes Medicinales et Phytotherapie*. 16 (3), 169-184.
- Lebrini M, Robert F, Roos C (2010) Inhibition effect of alkaloids extract from *Annona squamosa* plant on the corrosion of C38 steel in normal hydrochloric acid medium. *Int J Electrochem Sci* 5:1698–1712.
- Lee SS, Wu DY, Tsai SF, Chen CK. 2015. Anti-Acetylcholinesterase alkaloids from *Annona glabra* leaf. *Nat Prod Commun*. 10: 891-893.
- Li DY, Yu JG, Zhu JX, Yu DL, Luo XZ, Sun L. 2001. *Annonaceous* acetogenins of The Seeds From *Annona muricata*. *J Asian Nat Prod Res* 3(4): 267-76.
- Li HT, Wu HM, Chen H, Liu CM, Chen CY. 2013. The pharmacological activities of (–)-anonaine. *Molecules.*; 18: 8257-8263.
- Li X, Chen XL, Chen JW, Sun DD (2010) *Annonaceous* acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Chem Nat Compd* 46:101–105.
- Liaw , Fang-Rong Chang, Chih-Yuan Lin, Chi-Jung Chou, Hui-Fen Chiu, Ming-Jung Wu, and Yang-Chang Wu. 2002. New Cytotoxic

- Monotetrahydrofuran *Annonaceous* Acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 65, 470-475.
- Liaw C, Fang-Rong Chang, Shu-Li Chen. 2005. Novel Cytotoxic Monotetrahydrofuranic *Annonaceous* acetogenins from *Annona montana*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13: 4767–4776.
- Lili W., B. Mustariani., E. Purmafritriah. 2017. Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasetis* 6(2) 47-57.
- Lima JPSd, Pinheiro MLB, Santos AMG, Pereira JLdS, Santos DMF, Barison A. 2012. In vitro atileishmanial and cytotoxic activities of *Annona mucosa* (*Annonaceae*). *Rev Virtual de Química* 4(6): 692.
- Liu XX, Alali FQ, Hopp DC, Rogers LL, Pilarinou E, McLaughlin JL. 1998. Glabracins A and B, two new acetogenins from *Annona glabra*. *Bioorg Med Chem* 6: 959-65.
- Liu, C.M.; Kao, C.L.; Wu, H.M.; Li, W.J.; Huang, C.T.; Li, H.T.; Chen, C.Y. 2014. Antioxidant and Anticancer Aporphine Alkaloids From the Leaves of *Nelumbo Nucifera* Gaertn. cv. *Rosa-plena*. *Molecules*. 19(11), 17829-17838.
- Liu, Y.J.; Liu, J.X.; Di, D.L. Progress on Anticancer Activity of Aporphine Alkaloids. *Chin. Tradit. Herbal Drugs*, 2012, 43(4), 806-814.
- Lizana LA and Riganto G. 1990. "Cherimoya" In fruits of tropical and subtropical origin : composition, properties, uses. *Florida Science Source*. Lake Alfred Florida USA. pp 131-148.
- Lopez-Lazaro, B. S. P. 2002. Flavonoids as Anticancer Agents: Structure-Activity Relationship Study. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 2(6), 691–714.
- Luna Jde S, De Carvalho JM, De Lima MR, Bieber LW, Bento Ede S, Franck X. 2006. Acetogenins in *Annona muricata* L. (*Annonaceae*) leaves are potent molluscicides. *Nat Prod Res* 20(3): 253-7.
- Lyras. L, Cairns. N.J, Jenner. A, Jenner. P, and Halliwell. B. 1997. An Assessment of Oxidative Damage to Proteins, Lipids, and DNA in Brain from Patients with Alzheimer' s Disease. *J. Neurochem.* 68, 2061—2069.
- Machlin. L.J and Bendich. A. 1987. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrient. [www.fasebj.org](http://www.fasebj.org) by San Francisco State



Univ J Paul Leonard Library (130.212.18.96) on July 28, 2018.

- Maeda U., Hara N., Fujimoto Y., Srivastava A., Gupta Y. K. and Sahai M. 1993. "N-Fatty Acyl Tryptamines from *Annona reticulata*." *Phytochemistry*, 34 (6) : 1633-1635.
- Magadula JJ, Innocent E, Otieno JN. Mosquito larvicidal and cytotoxic Activities of *Annona species* and isolation of active principles. *J Med Plant Res*. 2009; 3 (9): 674-680.
- Manimekalai, I., Sivakumari, K., Ashok, K., & Rajesh, S. 2016a. Antioxiodant and Anticancer Potential of Mangosteen Fruit, *Garcinia Mangostana* Against Hepatocellular Carcinoma (HEPG-2) Cell Line. *World Journal o Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 5(2),253-293.
- Mannino G, Gentile C , Porcu A, Agliassa C, Caradonna F and Bertea C M. 2020. Chemical Profile and Biological Activity of Cherimoya (*Annona cherimola* Mill.) and Atemoya (*Annona atemoya*) Leaves. *Molecules*. 25: 2612.
- Manthey, J. A.; Guthrie, N. 2002. Antiproliferative Activities Of Citrus Flavonoids Against Six Human Cancer Cell Lines. *J. Agric. Food Chem*. 50, 5837–5843.
- Marjoni, M.R; Afrinaldi; Ari, D.N. 2015. Kandungan Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Kersen (*Muntingia calabura* L). *Jurnal Kedokteran Yarsi*. : 23 (3). 187-196.
- Martínez-Vázquez M, Diana G, Estrada-Reyes R, González-Lugo M, Apan TR, Heinze G. 2005. Bio-guided Isolation of The Cytotoxic Corytenchine and Isocoreximine from roots of *Annona cherimolia*. *Fitoterapia*.; 76: 733-736.
- Martínez, C.; Yanñez, J.; Alcaraz, M.; Bernavente-Garcia, O.; Castillo, J.; Lorente, J.; Vicente, V. 2003. Effects of Several Polyhydroxylated Flavonoids on The Growth of B16F10 Melanoma and Melana Cell Lines. Influence of Sequential Oxidation State on The Flavonoid Skeleton. *Melanoma Res*.13, 3–9
- Martínez-Vázquez M, Estrada-Reyes R. 2014. Secondary metabolism in Annonaceae: potential source of drugs. *Rev Bras Frutic*.; 36: 141-146.
- Mazahery ARF, Dator RP, Concepcion GP, Jacinto SD. 2009. Murihexocin C from the leaves of *Annona squamosa* Linn. induces apoptosis in human colon carcinoma col 2 cell line. *Philipp Agric Sci* 92:122–132.



- Meira CS, Guimarães ET, Macedo TS, da Silva TB, Menezes LRA, Costa EV. 2014. Chemical composition of essential oils from *Annona vepretorum* Mart. and *Annona squamosa* L. (*Annonaceae*) leaves and their antimalarial and trypanocidal activities. *J Essent Oil Res* 27: 160-8.
- Meneses da Silva, Francois Roblot, Jacqueline Mahuteau. 1996. Coriadienin, the First *Annonaceous* Acetogenin with Two Double Bonds Isolated from *Annona coriacea*, *J. Nat. Prod.*, 59, 528-530.
- Miao YJ, Xu XF, Yuan F et al (2015) Four cytotoxic *annonaceous* acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Nat Prod Res* 30:1273–1279
- Mishra A, Dogra JV, Singh JN and Jha OP. 1979. Post-coital antifertility activity of *Annona squamosa* and *Ipomoea Fistulosa*. *Planta Med.* 35: 283-285.
- Moghadamtousi S. Z, Mehran Fadaeinasab, Sonia Nikzad, Gokula Mohan, Hapipah Mohd Ali and Habsah Abdul Kadir. 2015. *Annona muricata* (*Annonaceae*): A Review of Its Traditional Uses, Isolated Acetogenins and Biological Activities. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 15625-15658.
- Mohamad N, El-Mestrah Majid, As-sadi Falah, Cheaito Layla, Hijazi Akram, Chokr Ali, Rammal Hassan. 2017. Antibacterial, Antioxidant and Antiproliferative Activities of The Hydroalcoholic Extract of The Lebanese *Aannona squamosa* L. Seeds. *Int. Res. J. Pharm.* 8 (1).
- Mootoo S, Allisha Ali, Ayub Khan. 2000. Three Novel Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Annona montana*, *J.Nat. Prod.*, 63.6. 807-811.
- Morita H, Sato Y, Kobayashi J (1999) Cyclosquamosins A-G, cyclic peptides from the seeds of *Annona squamosa*. *Tetrahedron* 55:7509–7518.
- Morita, H., Iizuka, T., Choo, C.-Y., Chan, K.-L., Takeya, K., & Kobayashi, J. 2006. Vasorelaxant activity of cyclic peptide, cyclosquamosin B, from *Annona squamosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(17), 4609–4611.
- Morton, J.F.; Dowling, C.F. *Fruits of Warm Climates*. 1987. Wipf and Stock Publishers: Miami, FL, USA.
- Nakano D, Ishitsuka K, and Hatsuse T. 2011. Screening of promising chemotherapeutic candidates against human adult T-cell leukemia/lymphoma from plants: active principles from *Physalis*

- pruinosa and structure–activity relationships with withanolides. *J Nat Med* 65:559–567.
- Nakano, D.; Ishitsuka, K.; Kamikawa, M.; Matsuda, M.; Tsuchihashi, R.; Okawa, M.; Okabe, H.; Tamura, K.; Kinjo, J. 2013. Screening of Promising Chemotherapeutic Candidates From Plants Against Human Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (III). *J. Nat. Med.*,67(4), 894-903
- Nébié RHC, Yaméogo RT, Bélanger A, Sib FS. 2005. Chemical composition of leaf essential oil of *Annona senegalensis Pers.* from Burkina Faso. *J Essent Oil Res* 17:331–332
- Nirmal SA, Gaikwad SB, Dhasade VV, Dhikale RS, Kotkar PV, Dighe SS (2010) Anthelmintic activity of *Annona reticulata* leaves. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 1:115–118.
- Ngbolua K T N, Inkoto CL, Bongo G N, Moke L E, Lufuluabo L G, Ashande C M., Tshibangu D S T, Tshilanda D D, and Mpiana P T. 2018. Phytochemistry and Bioactivity of *Annona reticulata L.* (*Annonaceae*): A mini-review. *South Asian Research Journal of Natural Products*. Article no.SARJNP.39633.
- Nugraha A S, Damayanti Y D, Wangchuk P and Paul A. Keller. 2019. Anti-Infective and Anti-Cancer Properties of the *Annona* Species: Their Ethnomedicinal Uses, Alkaloid Diversity, and Pharmacological Activities. *Molecules*. 24:4419.
- Oberlies NH, Rogers LL, Martin JM, McLaughlin JL (1998) Cytotoxic and insecticidal constituents of the unripe fruit of *Persea americana*. *J Nat Prod* 61(6):781–785.
- Ocana-Fuentes, A., Arranz-Gutierrez, E., Senorans, F. J. & Reglero, G. 2010. Supercritical Fluid Extraction Of Oregano (*Origanum Vulgare*) Essentials Oils: Anti-Inflammatory Properties Based On Cytokine Response On Thp-1 Macrophages. *Food Chem. Toxicol.*, 48(6), 1568-1575.
- Ogunwande IA, Ekundayo O, Olawore NO, Kasali AA. 2006. Essential oil of *Annona reticulata L.* leaves from nigeria. *J Essent Oil Res* 18(4): 374-6.
- Oliveira, AB; Oliveira, GG; Carazza, F; Maia, JGS. Geovanine, a new azaanthracene alkaloid from *Annona ambotay Aubl.* *Phytochemistry*, 1987, 26 (9), 2650-2651.

- Oliveira. B. H, Antônio Euzebio G. Sant'Ana and Denise Z. L. Bastos. 2002. Determination of the Diterpenoid, Kaurenoic Acid, in *Annona glabra* by HPLC. *Phytochem. Anal.* 13, 368–371.
- Oliveira da Cruz. P. E., Costa. E.V., de S. Moraes., V. R, de L. Nogueira, P.C., Vendramin. M. E., Barison. A., Ferreira. A. G., do N. Prata, A. P. 2011. Chemical Constituents From The Bark of *Annona salzmannii* (Annonaceae). *Biochem. Syst. Ecol.* 39: 872–875.
- Okoye. T C., Akah. P. A., Omeje. E. O., Okoye. F. B., Nworu. C. S. 2013. Anticonvulsant Effect Of Kaurenoic Acid Isolated From The Root Bark of *Annona senegalensis*. *Pharmacol Biochem Behav.* 109: 38-43.
- Oluyege. J. O., P. I. Orjiako., and O. E. Badejo. 2019. Phytochemical Screening And In Vitro Antimicrobial Properties of *Annona muricata* Extracts Against Certain Human Pathogens. 60 (132), 203–209.
- Orwa et al., 2009. World Agroforestry Centre, Kenya.
- Paulo. M. D. Q., Barbosa-Filho. J. M., Lima. E. O., Maia. R. F., De Cassia B. B. C. R., Kaplan M. A. C. 1992. Antimicrobial Activity of Benzylisoquinoline Alkaloids From *Annona salzmanii* D.C. *Journal of Ethnopharmacology.* 36 (1): 39-41.
- Panda. S and Anand Kar. 2007. Antidiabetic and Antioxidative Effects of *Annona squamosa* leaves are Possibly Mediated Through Quercetin-3-O-glucoside. *BioFactors* 31 (2007) 201–210.
- Panda. S., and Kar. A. 2015. Protective Effects of 5,7,4'-trihydroxy-6,3'-dimethoxy-flavone 5-O- $\alpha$ -l-rhamnopyranoside, Isolated From *Annona squamosa* Leaves in Thyrotoxicosis and in Hepatic Lipid Peroxidation in Rats. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 25(24): 5726–5728.
- Philipov. S., Kande. K. M., Machev. K. 1995. Alkaloids of *Annona senegalensis*. *Fitoterapia.* 66 (3): 275-276.
- Pinheiro. M. L. B., Xavier. C. M., Souza. A. D. L., Rabelo. D. M., Batista C. L., Batista. T. L. 2009. Acanthoic Acid And Other Constituents From The Stem of *Annona amazonica* (Annonaceae). *J BrazChem Soc.* 20: 1095-1110.
- Pino. A. 2000. Volatile components of Cuban *Annona* Fruits. *J. Essent Oil Res.* 11: 613-616.
- Pino. J.A, Marbot. R, Fuentes. V. 2003. Characterization of Volatiles In Bullock's Heart (*Annona reticulata* L.) Fruit Cultivars

From Cuba. *J Agric Food Chem* 51(13): 3836-9.

- Pino. J. A. 2010. *Annona* Fruits. In: Hui YH (ed) Handbook of Fruit And Vegetable Flavors. Wiley, Hoboken, pp 231–246.
- Pinto A. C. Q., M. C. R. Cordeiro., S. R. M Andrade., R. R. Ferreira., H. A. C. Filgueiras, R. E. Alves and D.I Kinpara. 2005. Monograph *Annona* Species. International Center For Underutilised Corp. Unoversity of Southtampton. 6-33.
- Poprach. P K., Jomova., M. Simunkova., V. Kollar, C. J. Rhodes, and M. Valko. 2017. Targeting Free Radicals In Oxidative Stressrelated Human Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 38, 7, 592–607.
- Pouget. C., Lauthier. F., Simon. A., Fagnere. C., Basly. J. P., Delage. C., Chulia. A. J. 2001. Flavonoids: Structural Requirements For Antiproliferative Activity On Breast Cancer Cells. *Bioorg Med Chem Lett*.11:3095–3097.
- Ponrasu. T., and Suguna. L. 2014. Efficacy of *Annona squamosa L* in The Synthesis of Glycosaminoglycans and Collagen during Wound Repair in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *BioMed Research International*. 4:1–10.
- Prihatiningsih. T., Haniastuti.T., dan Agustina. D. 2017. Efek Antigenotoksik Ekstrak Etanolik Daun Sirsak (*Annona muricata Linn*) Terhadap Frekuensi Mikronukleus Mukosa Bukal Tikus Sprague Dawley. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia Vol 3(1)*. ISSN 2460-0164 (print), ISSN 2442-2576.
- Prior. R, WU. X., and Schaich. K. 2005. Standardized Methods for the Determination of Antioxidant Capacity and Phenolics in Foods and Dietary Supplements. *J. Agric. Food Chem*. 53 (10): 4291.
- Queiroz. E. F., Roblot. F., Cave. A., Paulo. M. D. Q., Fournet. A. 1996. Pesseoine And Spinosine, Two Catecholic Berbines From *Annona spinescens*. *Journal of Natural Products*. 59 (4): 438-440.
- Rabêlo. S. V., Costa. E. V. Barison. A, Dutra. L. M, Nunes. X. P, Tomaz J. C. 2015. Alkaloids Isolated From The Leaves of *Atemoya* (*Annona cherimola* × *Annona squamosa*). *Rev Bras Farmagn*. 25. 419-421.
- Rahman. M. M., Parvin. S., Haque. M. E., Islam. M. E, Mosaddik. M. A. 2005. Antimicrobial and Cytotoxic Constituents From The Seeds of *Annona squamosa*. *Fitoterapia* 76:484–489.
- Rasamizafy, S; Hocquemiller, R; Cassels, BK; Cave, A. Alkaloids of *Annona hayesii*. *Journal of Natural Products*, 1987, 50 (4), 759-761.



- Rafaele. C. P Araujo., Francisco. A. R., Neves and Anelise. S. N. Formagio. 2014. Evaluation of the anti-mycobacterium tuberculosis activity and in vivo acute toxicity of *Annona sylvatic*, Araujo et al. BMC Complementary and Alternative Medicine., 14:209.
- Rajesh. S., Sivakumari. K., and Ashok. K. 2016a. In Silico Docking of Selected Compound From *Cardiospermum halicacabum linn*. Leaf Against Human Hepatocellular Carcinoma (Hepg-2) cell line. International Journal of Computernal Bioinformatics In Silico Modeling. 5(2): 780-786.
- Rajesh. S., Sivakumari. K., Ashok. K., and Abitha, A. 2016b. Anti-Cancer Activity of *Cardiospermum halicacabum Linn*. Leaf Extracts Aagainst Hepatocellular Carcinoma Cell Line (Hep-G2). World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. 5(3): 1133-1154.
- Rejon-Orantes J.C, Gonzalez-Esquinca. A. R, de la Mora. M. P, Roldan Roldan. G., Cortes. D. 2011. Annomontine, an Alkaloid Isolated From *Annona Purpurea*, Has Anxiolytic-Like Effects In The Elevated Plus-Maze. *Planta Med* 77(4): 322-7.
- Rinaldi. M. V. N., Díaz. I. E. C., Suffredini. I. B., Moreno. P. R. H. 2017. Alkaloids and Biological Activity of Beribá (*Annona hypoglauca*). *Rev. Bras Farmacogn.* 1: 77-83.
- Rios, J.L.; Cortes, D., Valverde. S. 1989. Acetogenins, aporphinoids, and azaanthraquinone from *Annona cherimolia* seeds. *Planta Med.* 55, 321–323.
- Rieser. M., Zhe-Ming. Gu, Xin-Ping Fang. 1996. Five Novel Mono-tetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Seeds of *Annona muricata*, . *Nat. Prod.* 59, 100-108.
- Rocha. R. S, Kassuya. C. A, Formagio. A. S., Mauro. M. O, Andrade-Silva. M, Monreal. A. C. 2016. Analysis Of The Anti-Inflammatory And Chemopreventive Potential And Description Of The Antimutagenic Mode Of Action Of The *Annona crassiflora* Methanolic Extract. *Pharm Biol.* 54(1): 35-47.
- Rosa R. M., Alírica I. Suárez, Francisco A.. 2015. An Analysis In-vitro of the Cytotoxic, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Aqueous and Alcoholic Extracts of *Annona muricata L*. Seed and Pulp. *British Journal of Applied Science & Technology.* 5(4): 333-341.
- Rupprecht. J K., Hui Y. H and McLaughlin. J. L. 1990. *Annonaceous* Acetogenins : Reiew. *Jurnal of Natural Products*, 53 (2) : 237-278.



- Saha R. 2011. Pharmacognosy and Pharmacology of *Annona squamosa*: A review. *Int. J. of Pharm & Life Sci* 2(10): 1183-89.
- Sahpaz. S., Carmen<sup>^</sup>González, M., Hocquemiller. R., Zafra-Polo, M. C., and Cortes, D. 1996. Annosenegalin and Annogalene: Two Cytotoxic Mono-Tetrahydrofuran Acetogenins From *Annona senegalensis* and *Annona cherimolia*. *Phytochemistry*, 42(1), 103–107.
- Sandoval. D., Preiss. A., Schreiber. K., Ripperger. H. 1985. Annonelliptine, an Alkaloid From *Annona elliptica*. *Phytochemistry*. 24 (2), 375-376.
- Sandoval-Lopez, D., and Ripperger. H. 1986. Chemical Studies In Cuban Species Of The Genus *Annona*. I. *Annona bullata* Rich. *Revista Cubana de Farmacia*. 20 (10): 83-86.
- Sonnet. P. E., and Jacobson. M. 1971. Tumor Inhibitors Ii: Cytotoxic Alkaloids From *Annona purpurea*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 60 (8): 1254-1256.
- Santos. P. R. D., Morais. A. A., Braz-Filho. R. 2003. Alkaloids From *Annona dioica*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 14 (3): 396-400.
- Santos. L. P., Boaventura. M. A. D., Oliveira. A. B., Cassady. J. M. 1996. Grossamide and N-Transcaffeoyltyramine From *Annona crassiflora* Seeds. *Planta Medica*. 62 (1):76.
- Santos D.Y.A.C., Salatino. M.L.F. 2000. Foliar Flavonoids of *Annonaceae* From Brazil: Taxonomic Significance. *Phytochemistry*. 55: 567-573.
- Santosa. R.C.D. , Edvan. A., Chagasb. E., Antônio. A. de M. Filho. 2018. Bioactive Extracts from *Annona hypoglauca*. *Chemical Engineering Transactions*. VOL. 64: 289-294. DOI: 10.3303/CET1864049.
- Sannomiya. M., Cardoso. C. R., Figueiredo. M. E., Rodrigues. C. 2007. Mutagenic evaluation and chemical investigation of *Byrsonima intermedia* A. Juss. leaf extracts. *J. Ethnopharmacol*. 112: 319-326.
- Saito. M. L., Alvarenga. M. A. 1994. Alkaloids From *Annona cacans*. *Fitoterapia*, 65 (1), 87.
- Sakagami. H., Jiang. Y., Kusama. K., Atsumi. T., Ueha. T., Toguchi. M., Iwakura. I., Satoh. K., Fukai. T., Nomura. T. 2000. Induction of Apoptosis by Flavones, Flavonols (3-hydroxyflavones) and Isoprenoid-Substituted Flavonoids in Human Oral Tumor Cell Lines. *Anticancer Res*.20:271–277.

- Seyoum. A., Asres. K., El-Fiky. F.bK. 2006. Structure–Radical Scavenging Activity Relationships Of Flavonoids. *Phytochemistry*, 67; 2058–2070.
- Shi. Y. Q., Fukai. T., Sakagami. H., Chang. W.J., Yang. P. Q., Wang. F. P., Nomura. T. 2001. Cytotoxic Flavonoids With Isoprenoid Groups From *Morus Mongolica*. *J Nat Prod*. 64:181–188.
- Siegel. R. L., Miller. K. D., and Jemal. A. 2015. Cancer Statistics, 2015. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 65(1): 5-29.
- Silva. E L. M. D., Roblot. F., Cave. A. 1997. Coriacyclodienin and Coriacycloenin: Two New Annonaceous Acetogenins from *Annona coriacea*. *Heterocycles* 45:915–925
- Simeon. S., Rios. J. L., Villar. A. 1989. Alkaloids From *Annona cherimolia* (Mill.) Stem Bark. *Plant. Med. Phytother.*, 23, 159–161.
- Singh. Y., Bhatnagar. P., and Thakur. P. N. 2019. A Review On Insight Of Immense Nutraceutical And Medicinal Potential Of Custard Apple (*Annona squamosa* Linn.). *International Journal of Chemical Studies*. 7(2):1237-1245.
- Siqueira. C. A., Oliani. J., Sartoratto. A. 2011. Chemical Constituents Of The Volatile Oil From Leaves of *Annona coriacea* and *In Vitro* Antiprotozoal Activity. *Braz J Pharmacogn* 21:33–40.
- Skarydova, L.; Hofman, J.; Chlebek, J.; Havrankova, J.; Kosanova, K.; Skarka, A.; Hostalkova, A.; Plucha, T.; Cahlikova, L.; Wsol, V. 2014. Isoquinoline Alkaloids As A Novel Type Of AKR1C3 Inhibitors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 143(9), 250-258.
- Son. J. K., Kim. D. H., Woo. M. H. 2003. Two New Epimeric Pairs Of Acetogenins Bearing A Carbonyl Group From *Annona cherimolia* Seeds. *J Nat Prod*. 66(10): 1369-72.
- Sonnet. P.E., Jacobson. 1971. M. Tumor Inhibitors Ii: Cytotoxic Alkaloids From *Annona purpurea*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 60 (8), 1254-1256.
- Stévigny, C.; Bailly, C.; Quetin-Leclercq, J. Cytotoxic and antitumor potentialities of aporphinoid alkaloids. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, 2005, 5(2), 173-182
- Subhadrabandhu. S. 2001. Under-Utilized Tropical Fruits of Thailand. Food and Agriculture Organization of The United Nations. Thailand. pp.14

- Sun. S., Liu. J., Kadouh. H., Sun. X., Zhou. K. 2014. Three New Anti-Proliferative *Annonaceous* Acetogenins With Mono-Tetrahydrofuran Ring From Graviola Fruit (*Annona muricata*). *Bioorg Med Chem Lett.* 24(12): 2773- 6.
- Suresh, H. M., Shivakumar, B., & Shivakumar, S. I. (2012a). Cytotoxicity of aporphine alkaloids from the roots of *Annona Reticulata* on human cancer cell lines. *International Journal of Plant Research*, 2(3), 57-60.
- Syamsuhidayat. S., Hutapea. J. R. 1991. Inventaris Tanaman Obat Indonesia; Departemen Kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan: Jakarta, Indonesia.
- [Thang T. D., D.N. Dai, T.M. Hoi, N.A. Ogunwande. 2013.](#) Short Communication Study on the volatile oil contents of *Annona glabra* L., *Annona squamosa* L., *Annona muricata* L. and *Annona reticulata* L., from Vietnam. *Natural Product Research.* Vol. 27, No. 13, 1232–1236
- Teles. M. N. O., Dutra. L. M, Barison., Costa E. V. 2015. Alkaloids from leaves of *Annona salzmannii* and *Annona vepretorum* (Annonaceae). *Biochem Syst Ecol.*; 61: 465-469.
- Tian. L. J., Han. Y., Meng. Z.S., Xia. C., Zhang. J. H. 2001. Study on Chemical Constituents of *Annona glabra*. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao.* 32 (1), 10-12.
- Tormo. J. R., Gallardo. T., Aragón. R., Cortes. D., Estornell. E. 1999. Specific Interactions Of Monotetrahydrofuranic *Annonaceous* Acetogenins as Inhibitors Of Mitochondrial Complex I. *Chem Biol Interact* 122:171–183.
- Utari K, Tri E N, Sari A I, Sari R K, Winda A.K, dan Harti A S. 2013. Kegunaan Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Untuk Membunuh Sel Kanker Dan Pengganti Kemoterapi. *Jurnal KesMaDaSka.* Vol. 4 (2)
- Vila-Verde. G. M., Paula. J. R, Carneiro. D.M. 2003. Levantamento Etnobotânico Das Plantas Mediciniais Do Cerrado Utilizadas Pela População De Mossamedes (GO). *Rev. Bras Farmacogn* 13:64–66.
- Villar. A., Mares. M., Rios, J.L.; Cortes, D. 1985. Alkaloids from *Annona cherimolia* Leaves. *J. Nat. Prod.* 48:151–152.
- Villar.A., del Fresno, A.,Rios. J.L. 1983. Alkaloids from *Annona cherimolia* Seed. *J. Nat. Prod.* 46: 438.

- Vila-Nova. N., S. M. de Morais., M. J. C. Falcão. 2013 Different Susceptibilities of Leishmania spp. Promastigotes to the *Annona muricata* Acetogenins Annonacinone And Corosolone, And The Platymiscium Floribundum Coumarin Scoparone. *Experimental Parasitologi* 133: 334-338.
- Vila-Nova. N.S., Morais. S.M., Falcão. M.J., Machado. L.K., Beviláqua. C.M., Costa. I.R., Brasil. N.V., Andrade Júnior. H.F. 2011 Leishmanicidal Activity and Cytotoxicity of Compounds From Two *Annonacea* Species Cultivated in Northeastern Brazil. *Rev. Soc. Bras Med. Trop.* 44(5): 567-571.
- Vendramin, M.E., Costa. E.V., Santos. E.P., Pinheiro. M.L.B., Barison. A., Campos. F.R. 2013. Chemical Constituents From The Leaves Of *Annona rugulosa* (*Annonaceae*). *Biochemical Systematics and Ecology*. 49: 152-155.
- Vohora. S.B., Kumar. I., and Naqvi. S.A. 1975. Phytochemical, pharmacological, antibacterial and anti-ovulatory studies on *Annona squamosa*. *Planta Med.* 28: 97-100.
- Volobuff. C. R. F., Pederiva. M. M. C., Benites. R. S. R, Camila J., Lima G J., Argandon. E. J. S., Cardoso. C. D. A. L., Pereira. Z. V., Ana Lu'cia Tasca Go'is Ruiz A L C T G, Mary Ann Foglio M A, João Ernesto de Carvalho J O E D, and Formagio A S N. 2019. Bioguided Fractionation, and Antioxidant, Antiproliferative, and Anti-Inflammatory Activity of *Annona cacans* Warm. *Journal Of Medicinal Food J Med Food* 22 (10): 1078–1086.
- Yan. LL, Y.J. Zhang, W.Y. Gao, S.L. Man, Y. Wang. 2009. *In Vitro* and *In Vivo* Anticancer Activity of Steroid Saponins of Paris Polyphylla var. Yunnanensis. *Exp Oncol* 31, 1, 27–32
- Walter. V., L. Chagonda., K. Chitindingu. 2017. An Anti-Diabetic Poly-Herbal Medicine Prepared From Extracts Of *Annona stenophylla*, Citrus Limon And Zingiber Officinale, *IJPSR*. Vol. 8(3): 1000-08.
- Wélé. A., Zhang. Y., Caux. C., Brouard. J.P., Pousset. J.L., Bodo. B. 2004. Annonuricatin C, a Novel Cyclohexapeptide From The Seeds of *Annona muricata*. *Comptes Rendus Chimie* 7(10-11): 981-8.
- Wele. A., Mayer. C., Dermigny. Q., Zhang. Y., Blond. A., Bodo. B. 2008 Sequence and Three Dimensional Structure Of Cycloreticulins A And B New Cyclooctapeptides From The Seeds of *Annona reticulata*. *Tetrahedron* 64:154–162.
- Woo. M.H., Chung. S.O., Kim. D.H. 1999. Cis-annonacin and (2, 4)-cis-and



trans Isoannonacins: Cytotoxic Monotetrahydrofuran *Annonaceous* Acetogenins From The Seeds of *Annona cherimola*. Arch Pharm Res 22:524–528.

- Wu. Y.C., Chang. G.Y., Duh. C.Y., Wang. S.K. 1993. Cytotoxic Alkaloids of *Annona montana*. Phytochemistry. 33 (2): 497-500.
- Wu. Y.C.,; Chang. G.Y., Duh. C.Y., Wang. S.K. 1995. Cytotoxic Alkaloids of *Annona montana*. Phytochemistry. 33 (2), 497-500.
- Wu .Y.C, G.Y. Chang., F.N. Ko. C.M. Ten. 1995. Bioactive Constituents from the Stems of *Annona montana*. Planta Med 1995; 61(2): 146-149.
- Wu. Y.C., Chang. F.R., Chen. C.Y. 2005. Tryptamine-Derived Amides and Alkaloids From The Seeds of *Annona atemoya*. J. Nat Prod.; 68: 406-408.
- Wu. T.Y., Yang. I.H., Tsai. Y.T. 2012. Isodesacetyluvaricin, an *Annonaceous* Acetogenin, Specifically Inhibits Gene Expression Of Cyclooxygenase-2. J Nat Prod 75:572–576
- Xie. H.H., Wei. X.Y., Wang. J.D., Liu. M.F., Yang. R.Z. 2003. A New Cytotoxic Acetogenin From The Seeds Of *Annona squamosa*. Chin Chem Lett 14:588–590
- Xu. S.S., Li. X., Chen .J.W., Chen. Y. 2012. Chemical Constituents From Seeds Of *Annona squamosa*. Chin Trad Herbal Drugs 43:255–258
- Yang. T.H., Chen. C.M. 1973. Studies on The Alkaloids of *Annona glabra*. II. T'ai-wan Yao Hsueh Tsa Chih, 25, 1–7.
- Yang. T.H., Chen. C.M., Kuan. S.S. 1971. Alkaloids of *Annona glabra*. I. Isolation of (–)-N-methylactinodaphnine. J. Chin. Chem. Soc. 18, 133–136.
- Yang. Y.L., Hua. K.F., Chuang. P. H. 2008. New Cyclic Peptides From The Seeds Of *Annona squamosa* L. and Their Anti-Inflammatory Activities. J Agric Food Chem 56:386–392
- Yadav. D.K., V. K. Soni., N. Bano. 2012 N-methyl-6, 7-Dimethoxyisoquinolone In *Annona squamosa* Twigs Is The Major Immune Modifier To Elicit Polarized Th1 Immune Response In BALB Mice. Fitoterapia. 83. 110-116.
- Yin. F., Giuliano. A.E., Van., Herle. A.J., 1999. Signal Pathways Involved In Apigenin Inhibition Of Growth And Induction Of Apoptosis Of



- Human Anaplastic Thyroid Cancer Cells (ARO). *Anticancer Res.* 19:4297–4303.
- Yin. F., Giuliano. A.E., Van Herle. A.J. 1999. Growth Inhibitory Effects Of Flavonoids In Human Thyroid Cancer Cell Lines. *Thyroid.* 9:369–376.
- You. M., Wickramaratne. D.B.M, Silva. G.L., Chai. H.Y., Chagwedera. T.E., Farnsworth. N.R., Cordell, G.A., Kinghorn. A.D., Pezzuto. J.M. 1995. (-)-Roemerine, an Aporphine Alkaloid From *Annona senegalensis* That Reverses The Multidrug-Resistance Phenotype With Cultured Cells. *Journal of Natural Products.* 58 (4), 598-604.
- Yu. J.G., Gui. H.Q., Luo. X.Z., Sun. L. 1998. Murihexol, a Linear Acetogenin From *Annona muricata*. *Phytochemistry* 49(6): 1689-92.
- Yu. J.G., Luo. X.Z, Sun. L., Li. D. Y., Huang. W.H., Liu CY. 2005. Chemical Constituents From The Seeds of *Annona squamosa*. *Acta Pharm Sin* 40:153–158
- Yuan.S.S.F., Chang. H.L., Chen. H.W., Yeh. Y.T, Kao. Y.H, Lin K.H. 2003. *Annonacin*, a Mono-Tetrahydrofuran Acetogenin, Arrests Cancer Cells At The G1 Phase And Causes Cytotoxicity In a Bax- And Caspase-3-Related Pathway. *Life Sci* 72(25): 2853-61.
- Yulianti. R, Kodariah. R., dan Ekawuyung. P. 2014. Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Sirsak (*Annona muricata linn.*) Terhadap Viabilitas Galur Sel Kanker Prostat. *MKA*, Vol.37(3).
- Zafra-Polo, M. C., González, M. C., Estornell, E., Sahnaz, S., & Cortes, D. 1996. Acetogenins From *Annonaceae*, Inhibitors of Mitochondrial Complex I. *Phytochemistry*, 42(2), 253-271.
- Zhang. Y.H., Peng. H.Y., Xia GH, Wang MY, et al. 2004. Anticancer Effect of Two Diterpenoid Compounds Isolated From *Annona glabra Linn.* *Acta Pharmacol. Sin.* 25: 937-942.
- Zeng. L., Wu. F.E., Gu. Z.M., McLaughlin. J.L. 1995. Murihexocins A and B, Two Novel Mono-THF Acetogenins With Six Hydroxyls, From *Annona muricata* (*Annonaceae*). *Tetrahedron Lett.* 36(30): 5291-4.
- Zeng L., Wu. F.E., Oberlies. N.H., McLaughlin JL. 1996. Five new Monotetrahydrofuran Ring Acetogenins From the Leaves of *Annona muricata*. *J Nat Prod* 59(11): 1035-42.

Zeng. L, Geum-soog Kim, Feras alali, Muricoreacin And Murihexocin C, Mono-Tetrahydrofuran Acetogenins, From The Leaves Of *Annona muricata*, *Phytochemistry*, Vol 49, No 2, 1998, pp. 565-571.

