

***Annona muricata* (KAJIAN PEMANFAATAN DAN BIOAKTIVITASNYA DALAM KESEHATAN)**

Marina Silalahi¹⁾

¹Prodi Pendidikan Biologi FKIP, Universitas Kristen Indonesia, Jalan Mayjen Sutoyo, No 2. Cawang, Jakarta Timur, 15310.

Email: marina_biouki@yahoo.com; marina.silalahi@uki.ac.id

Abstract

Annona muricata (AM) with the local name soursop is a multifunctional plant that is easily found in the yard which is used as a source of fruit, medicine and shade. In Indonesia in the 2000s, AM leaf was widely used as a cancer drug because it was considered safer and cheaper than synthetic drugs. Various facts show that the use of plants as traditional medicine sometimes causes side effects. This study aims to reveal the relationship between the use of AM as a traditional medicine and its bioactivity. The writing of this article is based on the study of literature in various books, research results and journals published online and offline by using the keywords *Annona muricata* and *Annona muricata* bioactivity. In ethnobotany AM is used as a treatment for intestinal worms, cancer, anti-hypertension, diabetes mellitus, headaches, fever, toothache, cough, and asthma. Various research results show that AM bioactivity as anti-Leishmania, anti-helminth, anti-cancer, anti-oxidant, antidiabetic mellitus, and anti-malaria. Annonacin, acetogenin, and polyphenols are AM bioactive compounds that are known to have chemopreventive effects on cancer.

Keywords: *Annona muricata*, anticancer, annonacin

Abstrak

Annona muricata (AM) dengan nama lokal sirsak merupakan tumbuhan multifungsi yang mudah ditemukan di pekarangan yang digunakan sebagai sumber buah, obat dan peneduh. Di Indonesia pada tahun 2000-an, daun AM banyak digunakan sebagai obat kanker karena dianggap lebih aman dan lebih murah dibanding obat sintetik. Berbagai fakta menunjukkan bahwa pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional terkadang mengakibatkan efek samping. Kajian ini bertujuan untuk mengungkapkan hubungan pemanfaatan AM sebagai obat tradisional dan bioaktivitasnya. Penulisan artikel ini didasarkan pada kajian literatur pada berbagai buku, hasil penelitian dan jurnal yang terbit secara online maupun offline dengan menggunakan kata kunci *Annona muricata* dan bioactivity *Annona muricata*. Secara etnobotani AM digunakan sebagai mengatasi cacingan, kanker, anti hipertensi, diabetes mellitus, sakit kepala, demam, sakit gigi, batuk, dan asma. Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa bioaktivitas AM sebagai anti Leishmania, anti helmintik, anti kanker, antioksidan, antidiabetes mellitus, dan anti malaria. Annonacin, acetogenin, dan polyphenol merupakan senyawa bioaktif AM yang diketahui memiliki efek kemopreventif pada kanker.

Kata Kunci: *Annona muricata*, antikanker, annonacin

PENDAHULUAN

Annona muricata (AM) atau yang dikenal dengan nama sirsak merupakan salah satu jenis tumbuhan obat yang sangat terkenal akhir akhir ini. Pada awalnya AM dikenal sebagai tanaman penghasil buah dari famili Annonaceae sehingga muda ditemukan di berbagai pekarangan (Silalahi dan Nisyawati 2018). AM mudah dikenali dari buahnya yang kulit buahnya mirip dengan kulit buah durian sehingga oleh masyarakat Batak dikenal sebagai Tarutung (durian) Bulanda (“durian” yang diperkenalkan pada jaman penjajahan kolonial Belanda).

Secara etnobotani, AM telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan untuk mengatasi cacingan (Ferreira *et al* 2013), kanker (Liu *et al* 2016; Coria-Tellez *et al* 2018), anti hipertensi, diabetes mellitus (Adefegha *et al* 2015), sakit kepala, demam, sakit gigi, batuk, dan asma (Foong and Hamid 2010). Dalam pengobatan, daun AM merupakan bagian utama yang dimanfaatkan, sehingga budidaya AM di pekarangan memiliki fungsi ganda yaitu sebagai penghasil buah, obat, dan peneh.

Di Indonesia pada tahun 2000 an, daun AM sangat terkenal sebagai obat kanker dan dianggap lebih murah dan relatif aman. Keberhasilan dalam pemanfaatan tumbuhan dalam pengobatan tradisional sangat dipengaruhi oleh ketepatan bahan, kualitas dan komposisinya (Wahyono

2010). Di sisi lain pemanfaatan tumbuhan sebagai obat yang tidak tepat dapat berdampak negatif pada kesehatan. Sebagai contoh penggunaan *Sauropus andogynus* sebagai anti obesitas di Taiwan dilaporkan mengakibatkan gangguan paru-paru yang sebagian mengakibatkan kematian (Lai *et al.* 1996). Penggunaan endosperm *Areca catechu* sebagai bahan menyirih dapat mengakibatkan sindrom neonatal (Lopez-Vilchez *et al.* 2006) dan kanker mulut (Prabhu *et al.* 2014; Javed *et al.* 2019). Coria-Tellez *et al* (2018) menyatakan bahwa AM merupakan tanaman tropis yang dikenal dengan jenisnya buah yang dapat dimakan yang memiliki beberapa manfaat obat, tetapi juga beberapa efek toksikologis dan bersifat neurotoksik.

Secara empirik ditemukan bahwa masyarakat banyak memanfaatkan daun AM tanpa memahami lebih detail dosis maupun efek sampingnya. Kajian ini bertujuan menjelaskan manfaat dan bioaktivitas dari AM sehingga pemanfaatannya sebagai obat tradisional maupun sebagai obat herbal dapat ditingkatkan kualitas dan efek sampingnya dapat diminimalisasi.

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini didasarkan pada kajian literatur terhadap berbagai buku, laporan penelitian, artikel atau jurnal ilmiah yang terbit secara on-line maupun off-line di

google scholar, scopus, research gate. Beberapa kata kunci yang digunakan antara lain: *Annona muricata*, anti cancer, dan bioactivity of AM. Hasil yang diperoleh dari kajian tersebut disintesis sehingga dapat memberi informasi lebih komprehensif mengenai pemanfaatan dan bioaktivitas AM.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. BOTANI *Annona muricata*

Annona merupakan salah satu genus dari famili Annonaceae yang banyak dimanfaatkan secara langsung oleh manusia. Genus *Annona* memiliki sekitar 119 species (Franco & Janzantti 2005) dan beberapa digunakan masyarakat Indonesia sebagai penghasil buah yaitu sirsak (*Annona muricata*) dan srikaya (*Annona squamosa*). Silalahi dan Sihotang (2019) menyatakan bahwa kedua species tersebut merupakan tanaman yang diperjualbelikan di nurseri.

Jenis ini berupa pohon dengan tinggi dapat mencapai 10 m. Ciri khas terdapat salah satunya pada kulit kayu yang berwarna abu-abu agak gelap dengan permukaan seperti lambung. Daun bertipe tunggal dengan susunan selang-seling, helaian berbentuk bundar telur sungsang-lonjong hingga bundar telur-jorong, berukuran 5–18 × 2–7 cm, sisi atas biasanya mengilap dengan ujung berbentuk runcing hingga tumpul, tepi rata dan pangkal membaji lebar hingga membulat, saat dirobek akan menunjukkan

struktur seperti benang-benang diantara kedua bidang sobekan. Perbungaan sering dikatakan muncul dari ketiak daun, namun banyak individu yang bunganya juga muncul mulai dari batang utama, biasanya dengan 1 hingga dua bunga pada tiap perbungaan. Bunga dengan bagian berkelipatan tiga, kelopak yang kecil dan mahkota yang tebal dan kaku, berbentuk menyegitiga dengan ukuran 2.5–5 × 2–4 cm, mahkota lapisan dalam sedikit lebih kecil dibandingkan mahkota luar dengan ukuran 2–4 × 1.5–3.5 cm dan pangkalnya biasanya menyempit tiba-tiba membentuk taji. Benang sari dan putih jumlahnya biasanya banyak, benang sari berada di lapisan luar dengan panjang 4–5 mm, putik berada di bagian dalam dengan panjang lebih kurang 5 mm. Perbuahan berbentuk bulat telur dan seringkali sangat tidak beraturan, berukuran 10–35 × 7–15 cm yang ditutupi oleh tonjolan-tonjolan yang agak lunak, pulpa berwarna putih, berasa manis, biji berukuran 2 × 1 cm (Silalahi *et al* 2019).

Buah sirsak memiliki aroma khas dan sangat berbeda dengan aroma dari berbagai buah lainnya. Aroma dari AM dibentuk dari sekitar 114 senyawa volatil (senyawa yang mudah menguap) yang terdiri dari 44 esters, 25 terpenes, 10 alkohols, 9 aldehid dan keton, 7 senyawa aromatik, 5 hydrocarbons, 3 acids, 3 lactones dan 8 senyawa miscellaneous (Franco & Janzantti, 2005). Lebih lanjut Cheong

et al (2011) menyatakan kandungan detail dari buah AM yaitu Ethyl acetate, Ethanol, 2-Pentanone, Methyl butanoate, Toluene, Ethyl butanoate, Butyl acetate, Methyl pentanoate, Methyl (E)-2-butenate, 1-Butanol, Methyl hexanoate, Limonene, Methyl (E)-2-pentenoate, (E)-2-Hexenal, Ethyl hexanoate, Methyl (Z)-3-hexenoate, Methyl (E)-3-hexenoate, Methyl (E)-2-hexenoate, 2-Heptanole, Ethyl 2-hexenoate, 1-Hexanol, 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone, (Z)-3-Hexen-1-ol, (E)-2-Hexen-1-ol, Methyl octanoate, Nonanal, Methyl (2E,4E)-2,4-hexadienoate, Methyl 3-hydroxybutanoate, Methyl 2-hydroxy-3-methylpentanoate, Methyl (E)-2-octenoate, Linalool, Caryophyllene, Butanoic acid, Methyl 3-hydroxyhexanoate, Methyl nicotinate, Hexanoic acid, Methyl (E)-cinnamate.

2. MANFAAT DAN BIOAKTIVITAS

Annona muricata telah lama dimanfaatkan sebagai sumber buah maupun sebagai bahan obat, namun kajian ini lebih difokuskan pemanfaatannya sebagai bahan obat. Berikut ini akan dibahas lebih lanjut mengenai bioaktivitas AM sebagai anti *Leishmania*, anti helmintik, anti kanker, antioksidan, antidiabetes mellitus, dan anti malaria.

2.1. Anti *Leishmania*

Leishmaniasis merupakan infeksi atau penyakit yang menyerang sistem visceral dan kulit yang

disebabkan oleh *Leishmania* (Vila-Nova *et al* 2013). Ekstrak AM menghambat pertumbuhan *Leishmania donovani*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania major* (Vila-Nova *et al* 2013), *Leishmania braziliensis* dan *L. panamensis* promastigotes (Jaramillo *et al* 2000) Senyawa yang menghambat pertumbuhan atau mengakibatkan kematian *Leishmania* disebut dengan leishmanicidal. Acetogenins, annonacinone dan corosolone (Vila-Nova *et al* 2013), annonacin, annonacin A dan annomuricin A (Jaramillo *et al* 2000) merupakan senyawa yang diekstrak dari AM. *Leishmania donovani*, *Leishmania mexicana*, dan *Leishmania major* memiliki hambatan yang sama terhadap corosolone dan annonacinone. Acetogenin, annonacinone menunjukkan aktivitas leishmanicidal yang tinggi dengan (EC₅₀ = 6,72 - 8,00 µg/mL) sedangkan corosolone memiliki aktivitas (EC₅₀ = 16.14 -18.73 ± g/mL) (Vila-Nova *et al* 2013). Kemampuan ekstrak AM sebagai anti *Leishmania* sangat dipengaruhi oleh polaritas senyawa yang digunakan untuk ekstraksi. Ekstrak etil asetat perikarp AM memiliki aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak heksana dan metanol *Leishmania braziliensis* dan *L. panamensis* promastigotes (Jaramillo *et al* 2000).

2.2. Anti helmintik

Berbagai jenis cacing hidup sebagai parasit sehingga mengakibatkan penyakit pada manusia maupun hewan lainnya. Senyawa yang menghambat pertumbuhan atau mengakibatkan kematian cacing disebut dengan senyawa antihelmintik. Ferreira *et al* (2013) menyatakan dari data etnofarmakologis bahwa AM sebagai alternatif yang menjanjikan untuk mengendalikan nematoda gastrointestinal. Ekstrak daun AM memiliki efek anthelmintik secara *in vitro* terhadap telur, larva infeksiif dan bentuk dewasa dari nematoda parasit *H. contortus*. Pada dosis yang lebih tinggi, ekstrak AM menunjukkan aktivitas sebesar 84,91% dan 89,08% kemanjuran dalam uji penetasan telur dan uji motilitas larva secara berurutan. Dalam tes motilitas cacing dewasa, cacing benar-benar diimobilisasi dalam 6-8 jam pertama. Senyawa fenolik yang terkandung dalam ekstrak air daun AM bertanggung jawab untuk anthelmintik (Ferreira *et al* 2013).

2.3. Anti Kanker

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian manusia. Berbagai jenis kanker diantaranya kanker rahim, kanker payudara, kanker mulut, kanker paru dan kanker otak. Secara etnofarmakologi, AM telah lama dan banyak digunakan sebagai obat kanker. *Annona muricata*, umumnya dikenal sebagai sirsak, mengandung

annonacin, acetogenin, dan polyphenol yang diketahui memiliki efek kemopreventif pada kanker (Abdullah *et al* 2017). Kanker diakibatkan pertumbuhan sel yang berlebihan atau tidak terkendali, oleh karena itu senyawa anti kanker merupakan senyawa yang dapat mengendalikan pembelahan atau mengakibatkan kematian sel (Munin dan Hanani 2011). Kemampuan senyawa untuk menginduksi apoptosis merupakan salah satu indikator yang digunakan sebagai anti kanker (Abdullah *et al* 2017; Liu *et al* 2016).

Penelitian bioaktivitas sebagai anti kanker lebih menonjol dibandingkan dengan mamfaat lainnya dan telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai anti kanker sel hati (Liu *et al* 2016) dan kanker payudara (Minani dan Ukeke 2014; Fidianingsih dan Handayani 2014; Moghadamtousi *et al* 2014), kanker kolorektal (Indrawati *et al* 2017; Abdullah *et al* 2017), kanker prostat (Asare *et al* 2015). Daun dan biji AM bermanfaat sebagai antikanker karena mengandung senyawa aktif terutama Annonaceous acetogenins (Fidianingsih dan Handayani 2014). Daun AM kaya akan senyawa flavonoid, alkaloid isoquinoline dan asetoinin annonaceous (Yang *et al* 2015). Ekstrak daun AM lebih efektif dalam menghambat proliferasi kanker prostat, viabilitas dan kapasitas klonogenik dibandingkan dengan fraksi ekstrak daun AM yang diperkaya

dengan flavonoid. Pemberian oral 100 mg/kg bb ekstrak daun AM menunjukkan kemanjuran lebih tinggi ~ 1,2 kali lipat daripada ekstrak daun AM yang diperkaya flavonoid (Yang *et al* 2015).

Ekstrak etanol daun AM menyebabkan apoptosis pada sel kanker hati melalui penekanan (stress) jalur retikulum endoplasma sehingga dapat dijadikan sebagai obat alternatif kanker (Liu *et al* 2016). Minari dan Ukeke (2014) menyatakan bahwa ekstrak etanol daun AM menghambat proliferasi sel yang diinduksi 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) di jaringan payudara tikus albino betina. Kerusakan DNA yang diinduksi DMBA yang secara signifikan dicegah karena efek daun ekstrak daun AM (Minani dan Ukeke 2014). Ekstrak air daun, biji dan buah AM memiliki aktivitas terhadap penghambatan proliferasi sel kanker payudara T47D (Fidianingsih dan Handayani 2014). IC50 dari buah, daun, biji sirsak berbeda secara signifikan dengan tamoksifen (pembanding), masing-masing besarnya 329.194,81 µg/ml; 1.528.800,00 µg/ml; 31.384,21µg/ml dan 114,52 µg/ml (p=0,016). Penghambatan proliferasi ekstrak air terhadap sel kanker payudara T47D paling tinggi berturut-turut berasal dari daun, kemudian buah dan biji sirsak. Ekstrak air dari buah, biji dan daun sirsak kurang toksik dibandingkan

tamoksifen (Fidianingsih dan Handayani 2014).

Analisis viabilitas sel mengungkapkan efek sitotoksik selektif ekstrak etil asetat daun AM terhadap sel kanker paru-paru, A549, dengan Nilai IC50 $5,09 \pm 0,41$ µg/mL setelah 72 jam perlakuan. Ekstrak etil asetat AM menghambat proliferasi sel A549, yang menyebabkan penahanan siklus sel dan kematian sel terprogram melalui aktivasi jalur pensinyalan yang dimediasi mitokondria dengan keterlibatan jalur pensinyalan NF-κB (Moghadamtousi *et al* 2014). Konsentrasi fenol, flavonoid dan flavonol dalam ekstrak bervariasi tergantung pada bagian dari AM (Pieme *et al* 2014). Ekstrak AM menghambat proliferasi sel HL-60 dengan cara yang tergantung konsentrasi dengan IC50 bervariasi dari 6-49 µg/mL. Penghambatan pertumbuhan sel oleh ekstrak AM berhubungan dengan gangguan potensial mitokondria membran (MMP), generasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan penangkapan sel G0/G1. Ekstrak dari AM memiliki potensi antiproliferasi yang kuat dan dapat menginduksi apoptosis melalui kehilangan fase sel MMP dan G0/G1 (Pieme *et al* 2014). Konsentrasi berbeda dari ekstrak etanol daun AM (0, 30, 60, 120, 240 µg/ml) digunakan untuk mengobati sel kanker hati sel HepG2 selama 24 jam atau 48 jam, kelangsungan hidup sel dihambat dalam waktu dan tergantung dosis.

Ekstrak etanol daun AM meningkatkan jumlah sel di fraksi G1 tergantung pada dosis dan menyebabkan apoptosis sel kanker. Analisis lebih lanjut mengungkapkan bahwa ekstrak tersebut menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) (Yang *et al* 2016).

Pasien yang mengonsumsi ekstrak daun AM (n = 14) selama 8 minggu secara *ex vivo* dan studi klinis menunjukkan sitotoksitas yang lebih tinggi pada kelompok suplemen dibandingkan dengan kelompok plasebo (Indrawati *et al* 2017). Abdullah *et al* (2017) melakukan penelitian pada kultur sel kanker kolorektal COLO-205 yang diinkubasi dengan daun AM dengan konsentrasi 10 µg/ml dibandingkan dengan leucovorin kontrol positif yang diinkubasi 10 µg/ml dan plasebo sebagai kontrol negatif. Pemberian ekstrak daun AM pada sel kanker kolorektal COLO-205 menunjukkan ekspresi aktivitas caspase-3 sebesar 1422 ng/ml setelah inkubasi dengan ekstrak daun, dan 1373 ng/ml setelah pemberian leucovorin (kontrol positif), dan 1297 ng/ml dalam satu dengan plasebo. Ekstrak daun AM memiliki sifat antikanker dengan meningkatkan aktivitas caspase-3 yang merupakan penanda proapoptosis (Abdullah *et al* 2017). Ekstrak etanol *Annona muricata* L pergi menginduksi apoptosis sel HepG2 melalui jalur ROS (Yang *et al* 2016).

2.4. Antioksidan

Senyawa antioksidan merupakan senyawa yang mampu menghambat atau menangkai radikal bebas dan banyak dihubungkan dengan senyawa fenolik. Ekstrak air AM memiliki aktivitas antioksidan sebesar IC50 adalah 2,0456 mg/mL dan 0,9077 mg/mL untuk ekstrak etanol dan ekstrak air secara berurutan (Gavamukulya *et al* 2014). Essensial oil yang terdapat pada AM menunjukkan aktivitas pemulung radikal bebas yang signifikan yang diukur menggunakan DPPH (Elagbar *et al* 2016). Antioksidan N-asetilsistein mampu menghambat produksi ROS yang dipicu ekstrak dan apoptosis (Yang *et al* 2016).

2.5. Anti Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang ditandai dengan kadar gula darah (glukosa) diatas normal, oleh karena itu senyawa anti diabetes sering dihubungkan dengan enzim yang berhubungan dengan produksi glukosa (α -amilase dan α -glukosidase) (Adefegha *et al* 2015). Buah AM telah digunakan dalam cerita rakyat untuk pengelolaan diabetes tipe-2 dan hipertensi. Penelitian ini menyelidiki efek ekstrak air buah AM (1: 100 b/v) (pericarp, pulp, dan biji) pada enzim kunci yang terkait dengan diabetes tipe-2 (α -amilase dan α -glukosidase) dan hipertensi (angiotensin-I converting enzyme). Ekstrak air buah (perikarp, pulp dan biji) AM menghambat aktivitas α -amilase dan α -glukosidase tergantung

dosis. Konsentrasi efektif ekstrak menyebabkan aktivitas antioksidan 50% (EC50) mengungkapkan bahwa ekstrak pericarp memiliki α -tertinggiamilase (0,46 mg / mL), α -glukosidase (0,37mg/mL) sementara ekstrak biji memiliki paling sedikit [α -amilase (0,76 mg/mL) ; α -glukosidase (0,73 mg/mL). Kandungan fenolik dalam ekstrak berkisar dari 85,65 hingga 560,21 mg/100 g (Adefegha *et al* 2015).

2.6. Anti Malaria

Malaria merupakan salah satu penyakit menular di dunia terutama di daerah tropis seperti Indonesia. Penyakit ini oleh Plasmodium spp yang disebarkan melalui nyamuk. Artemisinin merupakan senyawa komersial yang banyak digunakan sebagai obat malaria. Walaupun telah banyak senyawa anti malaria, namun fakta menunjukkan bahwa resistensi semakin meningkat sehingga perlu alternatif baru termasuk AM. Ekstrak air daun AM yang dicobakan pada tikus yang diinfeksi dengan Plasmodium melalui diinokulasi dengan 107 eritrosit parasit dari *P. berghei* dengan injeksi intraperitonea dengan dosis (100, 500, dan 1000 mg/kg) kemudian diberikan secara oral oleh gavage sekali sehari selama 4 hari berturut-turut menghasilkan penghambatan parasitemia tergantung dosis masing-masing 38,03%, 75,25%, dan 85,61%. Waktu bertahan hidup diperpanjang pada tikus yang terinfeksi diobati dengan

ekstrak dan tidak ada kematian pada tikus yang diamati dengan ekstrak ini hingga dosis 4000 mg/kg. Ekstrak daun AM memberikan aktivitas antimalaria yang signifikan tanpa toksisitas dan waktu bertahan hidup yang lama. Ekstrak daun AM diduga mengandung molekul timbal potensial untuk pengembangan obat baru pengobatan malaria (Somsak *et al* 2016).

SIMPULAN

Secara etnobotani AM digunakan sebagai mengatasi cacingan, kanker, anti hipertensi, diabetes mellitus, sakit kepala, demam, sakit gigi, batuk, dan asma. Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa bioaktivitas AM sebagai anti Leishmania, anti helmintik, anti kanker, antioksidan, antidiabetes mellitus, dan anti malaria. Annonacin, acetogenin, dan polyphenol merupakan senyawa bioaktif AM yang diketahui memiliki efek kemopreventif pada kanker

DAFTAR PUSTAKA

Abdullah, M., Syam, A.F., Meilany, S., Laksono, B., Prabu, O.G., Bakti, H.S., Indrawati, L., & Makmun, D. (2017). The value of Caspase-3 after the application of *Annona muricata* leaf extract in COLO-205 colorectal cancer cell line. *Gastroenterology Research*

- and Practice*. Article ID 4357165, 5 pages.
- Asare, G.A., Afriyie, D., Ngala, R.A., Abutiati, H., Doku, D., Mahmood, S.A. & Rahman, H. (2015). Antiproliferative activity of aqueous leaf extract of *annona muricata L.* on the prostate, BPH-1 cells, and some target genes. *Integrative Cancer Therapies* 14(1): 65-74.
- Adefegha, S.A., Oyeleye, S.I. & Oboh, G. (2015). Distribution of phenolic contents, antidiabetic potentials, antihypertensive properties, and antioxidative effects of soursop (*Annona muricata L.*) fruit parts *in vitro*. *Biochemistry Research International*. Article ID 347673, 8 pages.
- Coria-Tellez, A.V., Montalvo-Gonzalez, E., Yahia, E.M. & Obledo-Vazquez, E.N. (2018). *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry* 11: 662-691.
- Elagbar, Z.A., Naik, R.R., Shakya, A.K. & Bardaweel, S.K. (2016). Fatty acids analysis, antioxidant and biological activity of fixed oil of *Annona muricata L.* seeds. *Journal of Chemistry*. Article ID 6948098, 6 pages.
- Fidianingsih, I. & Handayani, E.S. (2014). *Annona muricata* aqueous extract suppresses T47D breast cancer cell proliferation. *Univ Med* 33: 19-26.
- Ferreira, L.E., Castro, P.M.N., Chagas, A.C.S., França, S.C. & Beleboni, R.O. (2013). In vitro anthelmintic activity of aqueous leaf extract of *Annona muricata L.* (Annonaceae) against *Haemonchus contortus* from sheep. *Experimental Parasitology* 134: 327-332.
- Foong, C.P. & Hamid, R.A. (2012). Evaluation of anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Annona muricata* leaves. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 22(6): 1301-1307.
- Gavamukuya, Y., Abou-Elella, F., Wamunyokoli, F. & Ael-Shemy, H. (2014). Phytochemical screening antioxidant activity and in vitro anticancer potential of ethanolic and water level extracts of *Annona muricata* (graviola). *Asian Pac J Trop Med* 7(Supp1): s335-s363.
- Indrawati, L., Ascobat, P., Bela, B., Abdullah, M. & Surono, I.S. (2017). The effect of an *Annona muricata* leaf extract

- on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 26(4): 606-612.
- Javed, F., Al-Hezaimi, K. & Warnakulasuriya, S. (2019). Areca-nut chewing habit is a significant risk factor for metabolic syndrome: a systematic review. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 1-4.
- Kim, G.T., Tran, N.K.S., Choi, E.H., Song, Y.J., Song, J.H., Shim, S.M. & Park, T.S. (2016). Immunomodulatory efficacy of standardized *Annona muricata* (Graviola) leaf extract via activation of mitogen-activated protein kinase pathways in RAW 264.7 macrophages. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID 2905127, 10 pages.
- Liu, N., Yang, H.L., Wang, P., Lu, Y.C., Yang, Y.J., Wang, L. & Lee, S.C. (2016). Functional proteomic analysis reveals that the ethanol extract of *Annona muricata* L. induces liver cancer cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress pathway. *Journal of Ethnopharmacology* 89: 210-217.
- Lai, R.S., Chiang, A.A., Wu, M.T., Wang, J.S., Lai, N.S., Lu, J.Y. & Ger, L.P. (1996). Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet* 348: 83-85.
- Lopez-Vilchez, M.A., Seidel, V., I-Farre, M., Garcia-Algar, O., Pichini, S. & Mur, A. (2006). Areca-nut abuse and neonatal withdrawal syndrome. *Pediatrics* 117 (1): 129-131.
- Minari, J.B. & Okeke, U. (2014). Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 15: 327-334.
- Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., Paydar, M., Rouhollahi, E. & Karimian, H. (2014). *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF- κ B. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14(299): 1-13.
- Pieme, C.A., Kumar, S.G., Dongmo, M.S., Moukette, B.M., Boyoum, F.F., Ngogang, J.Y. & Saxena, A.K. (2014). Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata*

- (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14(516): 1-10.
- Munim, A. & Hanani, E. (2011). *Fisioterapi Dasar*. Dian Rakyat. Jakarta. viii + 356 hlm.
- Prabhu, R.V., Prabhu, V., Chatra, L., Shenai, P., Suvarna, N. & Dandekeri, S. (2014). Areca nut and its role in oral submucous fibrosis. *J Clin Exp Dent*. 6(5): 569-575.
- Silalahi, M. & Nisyawati. (2018). The ethnobotanical study of edible and medicinal plants in the home garden of Batak Karo sub-ethnic in North Sumatra, Indonesia, *Jurnal Biodiversitas* 19(1): 621-631
- Silalahi, M., Purba, E.C. & Mustaqim, W.A. (2019). *Tumbuhan Obat Sumatera Utara Jilid II: Dikotiledonae*. UKI Press, Jakarta 282 halaman.
- Somsak, V., Polwiang, N. & Chachiyo, S. (2016). In vivo antimalarial activity of *Annona muricata* leaf extract in mice infected with *Plasmodium berghei*. *Journal of Pathogens*. Article ID 3264070, 5 pages.
- Wahyono. (2008). Eksistensi dan perkembangan obat tradisional (jamu) dalam era obat modern. Pidato pengukuhan jabatan guru besar pada Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. 28 april 2008 di Yogyakarta. p: 1-27
- Vila-Nova, N.S., de Moraes, S.M., Falcão, M.J.C., Alcantara, T.T.N., Ferreira, P.A.T., Cavalcanti, E.S.B., Vieira, I.G.P., Campello, C.C. & Wilson, M. (2013). Different susceptibilities of *Leishmania* spp. promastigotes to the *Annona muricata* acetogenins annonacinone and corosolone, and the Platymiscium floribundum coumarin scoparone. *Experimental Parasitology* 133: 334-338.
- Yang, C., Gundala, S.R., Mukkavilli, R., Vangala, S., Reid, M.D. & Aneja, R. (2015). Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. *Carcinogenesis* 36(6): 656–665
- Yang, H.A., Liu, N. & Lee, S. (2016). Ethanol extract of *Annona muricata*. L induces liver cancer cell apoptosis through ROS pathway. *Biomedical & Pharmacology Journal* 9(3): 919-925.