

Daun sirsak (*Annona muricata*) dan potensinya sebagai anti kanker

Soursop leaf (*Annona muricata*) and it is potential as an anti-cancer

LISA ANDRIANI LIENGGONEGORO[✉], KHARIRIE

Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Jl. Percetakan Negara No. 23, Johar Baru, Jakarta Pusat 10560, Indonesia. Tel./fax.: +62-21-42881758, ✉email: dr.lisaandriani@gmail.com

Manuskrip diterima: 27 Oktober 2019. Revisi disetujui: 30 Juni 2020.

Abstrak. Lienggonegoro LA, Kharirie. 2020. Daun sirsak (*Annona muricata*) dan potensinya sebagai anti kanker. *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon 6: 653-657*. Daun sirsak (*Annona muricata*) sudah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit. Potensinya sebagai obat dan pencegah kanker membuat daun sirsak sering digunakan sebagai obyek penelitian. Tulisan ini memuat berbagai hasil penelitian daun sirsak di Indonesia dan metodenya, baik dari tahap *in-vitro*, *in-vivo* maupun uji klinis mengenai pemanfaatan daun sirsak di Indonesia yang dilakukan sejak tahun 2012. Berdasarkan studi literatur, pada penelitian *in-vitro* didapatkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki sifat sitotoksik terhadap lini sel kanker MCF-7, sel HeLa, sel kanker hepatoseluler HUH7IT-1 namun tidak respon terhadap sel kanker prostat PC3. Efektivitas dari daun sirsak juga bergantung dari waktu inkubasi dan metode ekstraksi. Ekstrak etanol diketahui menunjukkan sitotoksitas dibandingkan dengan ekstrak air. Pada penelitian *in-vivo*, penelitian daun sirsak dilakukan pada mencit model kanker payudara dan tikus untuk model kanker payudara, paru dan hepar yang diinduksi DMBA. Dari hasil penelitian *in-vivo* diketahui bahwa ekstrak daun sirsak bekerja sebagai antiproliferasi, kemopreventif dan memicu apoptosis. Daun sirsak memiliki sifat sitotoksik terhadap sel kanker secara *in-vitro* dan *in-vivo* yang kemungkinan disebabkan oleh kandungan antioksidan, diantaranya flavonoid dan asetogenin sehingga memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat anti kanker.

Kata kunci: Anti kanker, daun sirsak, hasil penelitian

Abstract. Lienggonegoro LA, Kharirie. 2020. Soursop leaf (*Annona muricata*) and it is potential as an anti-cancer. *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon 6: 653-657*. Soursop (*Annona muricata*) leaves have long been used as a traditional medicine to overcome many diseases. Its potential as a drug or cancer prevention makes it often used as an object of research. This review contains various studies of soursop leaves in Indonesia and their methods, both from the *in-vitro*, *in-vivo* stages and clinical trials on the use of soursop leaves in Indonesia conducted since 2012. From the literature collected, the *in-vitro* research found that soursop leaf extract has cytotoxic properties against MCF-7 cancer cell lines, HeLa cells, HUH7IT-1 hepatocellular cancer cells but do not respond to PC3 prostate cancer cells. The effectiveness of soursop leaves also depends on the incubation time and extraction method. Ethanol extract is known to show cytotoxicity compared to water extract. In the *in-vivo* study, soursop leaf research was carried out on mice breast and mouse cancer models for breast, lung and liver cancer-induced DMBA models. From the results of *in-vivo* research it is known that soursop leaf extract works as an antiproliferation, chemopreventive and triggers apoptosis. Soursop leaves (*Annona muricata*) have cytotoxic properties against cancer cells *in vitro*, which may be caused by antioxidant content, including flavonoids and acetogenin so that it has the potential to be developed as an anti-cancer drug.

Keywords: Anti-cancer, research, soursop leaves

PENDAHULUAN

Menurut Globocan (2018), kejadian kanker di dunia mencapai 18.1 juta kasus baru dan menimbulkan 9.6 juta kematian pada tahun 2018, berpotensi menjadi masalah kesehatan besar di tiap negara di dunia. Perhitungan statistik juga menyebutkan bahwa 1 dari 8 laki-laki dan 1 dari 10 perempuan berpotensi menderita kanker. Tiga jenis kanker yang paling banyak insidennya adalah kanker paru, kanker payudara dan kanker kolorektal atau kanker usus besar. Tiga jenis kanker ini sekaligus juga memberikan kontribusi sebagai lima besar penyebab kematian terbanyak di dunia (Bray et al. 2018).

Penyakit kanker secara umum terjadi karena adanya peningkatan ekspresi atau terjadinya mutasi pada gen-gen proto-onkogen dan *tumor suppressor gene* (Prayitno et al. 2016). Kedua kelompok gen ini berfungsi dalam sintesis protein yang berperan dalam pertumbuhan serta proliferasi sel, sehingga menjaga homeostasis sel. Terjadinya mutasi dari gen-gen tersebut dapat mengganggu homeostasis dan ditambah dengan adanya hambatan apoptosis pada sel termutasi, maka akan memicu pertumbuhan kanker (Lodish et al. 2000).

Di Indonesia sendiri, angka kejadian kanker juga terus meningkat, hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 yang lalu menunjukkan terjadinya peningkatan prevalensi penyakit kanker, yaitu dari 1.4 per menjadi 1.8 per 1000 penduduk (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

2018). Penyakit kanker cenderung terjadi dalam waktu lama (kronis) dan memerlukan biaya perawatan yang besar (The Action Study Group 2015). Penatalaksanaan kanker yang umumnya dilakukan di Indonesia seperti pembedahan, radioterapi dan kemoterapi juga memiliki efek samping yang tidak ringan, menimbulkan perasaan tidak nyaman dan biaya yang mahal. Karena alasan ini, pasien seringkali berhenti meneruskan pengobatan dan mencari terapi alternatif (Sulistyoningrum et al. 2017).

Dari permasalahan tersebut, maka dipandang perlu untuk mencari agen kemopreventif baru atau obat kanker baru dari bahan alam, yang menimbulkan efek samping minimal, dan mudah didapat. Salah satu alternatif adalah daun sirsak yang sudah digunakan sejak lama oleh berbagai negara dan diperkirakan mengandung senyawa aktif anti kanker. Hal yang menarik juga adalah sifat sitotoksitas selektif dari ekstrak daun sirsak, dimana sitotoksik terjadi hanya pada sel kanker saja tapi tidak mempengaruhi sel normal (Gavamukulya et al. 2017).

Penelitian ekstrak daun sirsak sudah banyak dilakukan di dunia dan juga baik di dunia maupun di Indonesia. Tulisan/makalah ini bertujuan untuk mengumpulkan atau meninjau hasil-hasil penelitian tentang manfaat dan potensi daun sirsak sebagai anti kanker khususnya yang dilakukan di Indonesia.

BAHAN DAN METODE

Tulisan ini merupakan studi pustaka mengenai potensi daun sirsak sebagai terapi anti kanker, penelusuran kepustakaan dilakukan melalui internet dengan menggunakan peramban Google Scholar. Pencarian kepustakaan dilakukan pada bulan September 2019, menggunakan kata kunci daun sirsak, *Annona muricata* dan kanker, baik dalam bahasa Indonesia dan Inggris.

Kriteria inklusi adalah semua artikel dan teks mengenai penelitian daun sirsak baik secara *in-vitro*, *in-vivo*, *in-silico* dan uji klinis ke manusia yang dilakukan di Indonesia dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2010-2019). Dari hasil penelusuran terpilih 27 artikel mengenai penelitian daun sirsak sebagai terapi kanker di Indonesia dan juga mengenai penggunaan daun sirsak secara umum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tanaman sirsak

Sirsak (*Annona muricata*) merupakan tanaman yang berasal dari Karibia, Amerika Selatan dan Amerika Tengah. Tanaman sirsak yang berada di Indonesia berasal dari Meksiko dan diduga dibawa ke Indonesia oleh orang Belanda di masa penjajahan, kini tanaman sirsak menyebar ke seluruh wilayah Indonesia, namun lebih banyak didapatkan sebagai tanaman pekarangan rumah. Di Jawa, penyebaran tanaman sirsak dapat dijumpai di Jawa Barat, terutama Rajamandala dan Bandung Selatan serta Karanganyar di wilayah Jawa Tengah (Sunarjono 2005).

Nama sirsak berasal dari bahasa Belanda, *Zuurzak*, yang berarti kantung yang asam (Kurniasih et al. 2015).

Tanaman ini masuk ke dalam famili *Annonaceae*, pohonnya tidak terlalu besar, dengan tinggi sekitar 5-6 meter. Daun sirsak lebar, berwarna hijau gelap. Buahnya besar, dengan diameter sekitar 15-20 cm, berbentuk mirip hati, kulit buahnya berwarna hijau dan daging buah berwarna putih serta dapat dimakan. Tanaman ini tumbuh di daerah-daerah tropis (Taylor 2005).

Penelitian terkait senyawa aktif

Berbagai bagian tanaman sirsak sudah lama digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan kesehatan. Catatan penggunaan tanaman sirsak sebagai obat tradisional didapatkan dari cerita-cerita rakyat di Barbados, Brazil, Dominika, Guatemala, Guyana, Haiti, Jamaika, Madagaskar, Peru, Malaysia, Suriname, Togo, India, Amazon (Badrie and Schauss 2009). Sejak tahun 1940 penelitian mengenai kandungan aktif sirsak dilakukan, hingga menemukan senyawa yang disebut *Annonaceous acetogenin*, yang kemudian menjadi bahan penelitian lebih lanjut (Taylor 2005). Pada tahun 1976, penelitian yang dilakukan oleh National Cancer Institute di Amerika Serikat menyatakan bahwa batang dan daun sirsak memiliki kandungan zat aktif yang mampu menghancurkan sel-sel kanker (Elidar 2017). Menurut Liambo et al. (2016) penelitian mengenai khasiat daun sirsak dalam mengatasi kanker di Indonesia sudah dimulai sejak hampir 25 tahun silam. Dari hasil penelitian tersebut menemukan beberapa senyawa aktif yang tergolong dalam *annonaceous acetogenin*, antara lain *muricatocin A*, *muricatocin B*, *annonacin A*, *transisoannonacin*, *annonacin-10-one* dan *muricatocin*. Senyawa-senyawa tersebut ditemukan sebagian besar pada daun dan batang tanaman sirsak dan mampu membunuh berbagai sel kanker.

Belakangan diketahui bahwa *annonaceous acetogenin* dapat merusak ATP mitokondria pada sel dan sifatnya selektif karena cenderung berefek pada sel yang memiliki ATP berlimpah dibandingkan sel biasa (Rahman et al. 2014). Acetogenin merupakan senyawa *poliketides* yang memiliki struktur 30-32 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus 5-methyl-2-furanone (Puspitasari et al. 2016).

Penelitian terkait daun sirsak yang berpotensi sebagai anti kanker

Daun sirsak merupakan salah satu herbal yang sering menjadi bahan penelitian di Indonesia. Penelitian terhadap potensi sitotoksitas daun sirsak dilakukan baik secara *in-vitro*, *in-vivo* dan uji klinis. Ditemukan juga banyak literatur yang membahas kandungan antioksidan daun sirsak beserta metode-metode ekstraksi yang paling optimal.

Dari hasil pemeriksaan fitokimia, daun sirsak mengandung senyawa-senyawa flavonoid, terpenoid, saponin, tanin dan polifenol (Soekaryo et al. 2017). Flavonoid, polifenol, terpenoid dan juga tanin dapat berperan sebagai antioksidan (Grassmann 2005; Amarowicz 2007; Ghasemzadeh and Ghasemzadeh 2011; Rajkumar et al. 2018). Selain potensi sitotoksik, adanya antioksidan juga diperkirakan mampu menghambat perkembangan kanker. Flavonoid dapat mencegah kerusakan sel lebih lanjut yang disebabkan oleh stress

oksidatif dengan menetralkan ion-ion radikal bebas. Infusa daun sirsak diinformasikan mampu menurunkan kadar *malondyaldehid* (MDA) pada tikus yang dipaparkan pada asap rokok, MDA merupakan salah satu penanda stress oksidatif (Setiowati et al. 2018).

Metode ekstraksi dan pengolahan daun sirsak juga berpengaruh pada keutuhan senyawa-senyawa yang dikandung. Ekstrak etanol daun sirsak bersifat sitotoksik terhadap lini sel MCF-7 dibandingkan ekstrak air daun sirsak yang efek sitotoksiknya lemah. Lamanya inkubasi sel MCF-7 dengan ekstrak daun sirsak juga menyebabkan kematian sel yang lebih banyak (Endrini 2014).

Beberapa penelitian *invitro* memberikan hasil yang baik, antara lain ekstrak etanol daun sirsak menunjukkan daya sitotoksik lebih tinggi pada lini sel MCF-7 dibandingkan dengan sel Vero yang merupakan sel normal (Fatmawati et al. 2018). Ekstrak etanol daun sirsak memiliki daya sitotoksik terhadap beberapa lini sel kanker (Tabel 1) seperti sel HeLa, MCF-7, dan HUH7IT-1, namun tidak

terlalu menunjukkan respon pada lini sel kanker prostat, PC3. Kemungkinan hal ini disebabkan karena sel PC3 termasuk sel kanker yang sangat agresif dan metastatik (Yulianti et al. 2014).

Pada penelitian *invivo* (Tabel 2), menggunakan hewan model untuk kanker, juga mendapatkan hasil yang cukup baik. Daun sirsak dapat berfungsi sebagai antiproliferasi pada sel kanker hati dan payudara tikus (Adelina et al. 2014; Husaana et al. 2015). Ekstrak daun sirsak juga dapat berfungsi sebagai agen kemopreventif, seperti terlihat pada penelitian pada kanker paru, payudara dan hati tikus yang diinduksi dengan DMBA (Bilqistiputri et al. 2014; Supratanda et al. 2014; Susantiningih et al. 2014). Daun sirsak juga memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis sel kanker payudara seperti pada penelitian Muhartono et al. (2014). Pada pengukuran mediator apoptosis, juga didapatkan peningkatan caspase-3 pada mencit dengan adenokarsinoma yang diberi ekstrak daun sirsak dengan dosis 1 mg/hari (Fitriani et al. 2015).

Tabel 1. Penelitian ekstrak daun sirsak secara *in-vitro*

Jenis Kanker	Lini Sel	Hasil	Referensi
Kanker serviks	Sel HeLa	IC ₅₀ = 77.096 µg/mL	(Prayitno et al. 2016)
Kanker serviks	Sel HeLa	IC ₅₀ = 111.75 µg/mL	(Rachmawati et al. 2012)
Kanker hepatoseluler	Sel HUH7IT-1	CC ₅₀ < 0.3 µg/mL	(Apriyanto et al. 2018)
Kanker payudara	Sel MCF-7	IC ₅₀ = 44.94 µg/mL	(Fatmawati et al. 2018)
Kanker payudara	Sel MCF-7	IC ₅₀ = 9.12 µg/mL	(Suhendar 2018)
Kanker serviks	Sel HeLa	IC ₅₀ = 120 µg/mL	(Yuniarti et al. 2014)
Kanker payudara	Sel MCF-7	IC ₅₀ = 56.6 µg/mL	(Widiyastuti et al. 2019)
Kanker prostat	Sel PC 3	Respon tidak signifikan	(Yulianti et al. 2014)

Keterangan: Penelitian ekstrak daun sirsak dengan metode *invitro* dan menggunakan lini sel kanker yang terstandar, umumnya menggunakan metode MTT, dimana hasilnya dinyatakan dalam IC₅₀ (konsentrasi yang dibutuhkan agar dapat menghambat 50% viabilitas lini sel. IC₅₀ < 50 µg/mL dinyatakan sebagai sitotoksik kuat sedangkan 50µg/mL < IC₅₀ < 200 µg/mL = sitotoksik sedang; 200µg/mL < IC₅₀ < 1000 µg/mL = sitotoksik sedang dan di atas 1000 µg/mL berarti tidak sitotoksik (Kuate 2017)

Tabel 2. Penelitian ekstrak daun sirsak secara *in-vivo*

Hewan Model Kanker	Hasil Perlakuan dengan Ekstrak Daun Sirsak	Referensi
Sel mammae tikus diinduksi DMBA	Menekan proliferasi pada dosis 300 mg/kgBB	(Sulistyoningrum et al. 2017)
Sel hati tikus diinduksi DMBA	Menekan proliferasi	(Adelina et al. 2014)
Sel mammae mencit diinduksi bubur tumor	Menghambat proliferasi dan meningkatkan apoptosis	(Hussaana et al. 2015)
Sel paru tikus diinduksi DMBA	Kemopreventif pada dosis 40 mg/kgBB	(Susantiningih et al. 2014)
Sel hati tikus diinduksi DMBA	Efek hepatoprotektik pada zat karsinogenik	(Supratanda et al. 2014)
Sel mammae tikus diinduksi DMBA	Kemopreventif	(Bilqistiputri et al. 2014)
Sel mammae tikus diinduksi DMBA	Memacu apoptosis	(Muhartono et al. 2014)
Mencit dengan adenokarsinoma mammae	Meningkatkan caspase 3 yang merupakan penanda apoptosis	(Fitriani et al. 2015)

Keterangan: Penelitian ekstrak daun sirsak dengan metode *invivo*, semuanya menggunakan model tikus atau mencit, dan hampir semua penelitian menggunakan induksi DMBA (7,12-dimetilbenz(α)anthracene), suatu zat kimia yang bersifat mutagenik, dan karsinogenik

Uji klinis fase 1 dari ekstrak daun sirsak dilakukan oleh Indrawati et al. (2016), dengan responden sebanyak 30 orang pasien penderita kanker kolorektal yang sudah dilakukan reseksi pada tumornya. Dari penelitian itu, didapatkan bahwa dosis 300 mg kapsul ESFAM (*ethanol soluble fraction of water extract of Annona muricata*) cukup aman digunakan pada manusia, karena tidak didapatkan adanya perubahan fungsi hati, ginjal dan parameter hematologik lain ketika responden mengkonsumsi ekstrak selama 8 minggu (Abdullah 2016). Parameter hematologik yang menunjukkan nilai normal ketika responden mengkonsumsi ekstrak daun sirsak menunjukkan bahwa suplemen daun sirsak tersebut tidak memiliki efek penekanan terhadap sumsum tulang seperti kemoterapi yang biasa digunakan (Indrawati et al. 2016). Serum dari subyek penelitian yang kemudian diinkubasi dengan lini sel kanker kolorektal DLD-1 dan COLO 205 memiliki efek sitotoksik dan juga meningkatkan caspase 9 yang menunjukkan bahwa apoptosis yang dipicu oleh senyawa dari ekstrak daun sirsak bekerja melalui jalur intrinsik (Indrawati et al. 2016).

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah ekstrak daun sirsak memiliki potensi sebagai antikanker karena memiliki sifat sitotoksik selektif dan memiliki kandungan antioksidan yang mampu bekerja terhadap radikal bebas. Di Indonesia penelitian daun sirsak dan potensinya terhadap kanker sudah dilakukan dari tahap *in-vitro*, *in-vivo* hingga uji klinis. Dari hasil uji klinis didapatkan daun sirsak tidak menimbulkan perubahan fungsi hati, ginjal dan hematologik pada manusia. Efektivitas dan kemampuan sitotoksik dari senyawa asetogenin daun sirsak juga tergantung dari metode ekstraksi, lama inkubasi dan juga jenis sel kanker yang diteliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah M. 2016. Chemopotential features of *Annona muricata* leaves for colorectal neoplasm. *Indones J Gastroenterol Hepatol Digestive Endosc* 17 (3): 153-154.
- Adelina R, Febriyanti R, Oktoberia IS, Intan PR. 2014. Ekstrak daun *Annona muricata* Linn. sebagai antiproliferasi terhadap sel hepar tikus terinduksi 7,12 Dimetilbenz [a] antracene (DMBA). *Jurnal Kefarmasian Indonesia* 4 (1): 1-11.
- Amarowicz R. 2007. Tannins: The new natural antioxidants? *Eur J Lipid Sci Technol* 109: 549-551. DOI: 10.1002/ejlt.200700145
- Apriyanto DR, Hartati S, Dewi BE, Aoki-Utsubo C, Hotta H. 2018. Aktivitas sitotoksitas ekstrak metanol daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap karsinoma hepatoseluler strain huh7it-1 cell line. *Tunas Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* 4 (1): 1-4.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. (N.D.). Laporan Nasional Riskesdas 2018. Lembaga Penerbitan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.
- Badrie N, Schauss AG. 2009. Soursop (*Annona muricata* L.): Composition, nutritional value, medicinal uses, and toxicology. In: Watson RR, Preedy VR (eds). *Bioactive Foods in Promoting Health*. Academic Press, Oxford.
- Bilqistiputri F, Susantiningsih T, Mustofa S, Windarti I. 2014. Chemopreventive effects of soursop leaves (*Annona muricata* L.) infusion in ductal epithelial breast tissue in female sprague-dawley rats induced by 7,12 dimethylbenz (a) anthracene (DMBA). *Jurnal Majority* 3 (2): 74-82.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Elidar Y. 2017. Budidaya tanaman sirsak dan manfaatnya untuk kesehatan. *Jurnal Abdimas Mahakam* 1 (1): 62-71.
- Endrini S, Suherman, Widowati W. 2014. *Annona muricata* leaves have strongest cytotoxic activity against breast cancer cells. *Universa Medicina* 33 (3): 179-184.
- Fatmawati D, Suparmi, Yusuf I, Israhanto. 2018. Selektivitas antikanker ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) pada lini sel kanker payudara. *Bio-Site* 4 (2): 78-83.
- Fitriani H, Permatasari TO, Mulyaningsih REM. 2015. Pengaruh ekstrak daun *Annona muricata* L. terhadap ekspresi caspase 3 pada Adenokarsinoma Mamma mencit C3H. *Tunas Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan* 2 (1): 1-5.
- Gavamukulya Y, Wamunyokoli F, El-shemy HA. 2017. *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. *Asian Pac J Trop Med* 10 (9): 835-848. DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.08.009
- Ghasemzadeh A, Ghasemzadeh N. 2011. Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *J Med Plants Res* 5 (31): 6697-6703.
- Grassmann J. 2005. Terpenoids as plant antioxidants. *Vitam Horm* 72: 505-535. DOI: 10.1016/S0083-6729(05)72015-X
- Hussaana A, Djam'an Q, Goenarwo E, Chodidjah. 2015. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai penghambat perkembangan tumor payudara. *J Pharm Sci Pharm Pract* 2 (2): 41-44.
- Indrawati L, Ascobad P, Abdullah M, Surono IS, Basir I. 2016. Safety of *Annona muricata* extract supplementation for colorectal cancer patients. *Indones J Gastroenterol Hepatol Digestive Endosc* 17 (3): 170-175.
- Indrawati L, Ascobad P, Bela B, Abdullah M, Surono IS, Pramono S. 2016. Antiproliferative activity and caspase enhancement properties of *Annona muricata* leaves extract against colorectal cancer cells. *Med J Indones* 25 (3): 136-142.
- Kurniasih N, Kusmiyati M, Nurhasanah, Puspitasari R, Wafdan R. 2015. Potensi daun sirsak (*Annona muricata* Linn), daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) sebagai antioksidan pencegah kanker. *Jurnal ISTEK (Jurnal Kajian Islam, Sains dan Teknologi)* 9 (1): 162-184.
- Liambo NP, Malik A, Ahmad AR. 2016. Uji antimetastasis ekstrak etanolik klika sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel tewlur landak laut (*Tripneustes gratilla* L.) terfertilisasi. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia* 3 (2): 169-174.
- Lodish H, Berk A, Zipursky L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. 2000. *Molecular Cell Biology* 4th Edition: Section 24. 2 Proto-Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. WH Freeman, New York.
- Muhartono, Windarti I, Busman H, Tarigan H, Putra B. 2014. Ekstrak ethanol daun sirsak (*Annona Muricata*) berpotensi memiliki efek kemoterapi pada kanker payudara tikus putih. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 28 (2): 97-100.
- Prayitno A, Artanti AN, Dewangga VS, Abdullah I, Hartati M, Fitria MS, Elmada AY, Astirin OP. 2016. Tetrahydrofurane is a component of *Annona muricata* leaf will induce apoptosis program in cancer cell because the virus: A proxy for cancer treatment immunome research. *Immunome Res* 12 (2): 1-7. DOI: 10.4172/1745-7580.10000120
- Puspitasari ML, Wulansari TV, Widyaningsih TD, Maligan JM, Nugrahini NIP. 2016. Aktivitas antioksidan suplemen herbal daun sirsak (*Annona muricata* L.) dan kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.): Kajian pustaka. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* 4 (1): 283-290.
- Rachmawati E, Karyono S, Suyuti H. 2012. The effect of *Annona Muricata* leaf on proliferation and apoptosis of hela cells mediated by p53. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 27 (1): 28-33.
- Rahman E, Kardono LBS, Tamat SR. 2014. Formulasi Tablet Mengandung Ekstrak Daun Sirsak, Ekstrak Kulit Buah Manggis dan Ekstrak Jamur Ling Zhi serta Uji Aktivitas sebagai Antioksidan dan Immunomodulator (Formulation of Tablets Containing Extracts of Soursop Leaves, Mangosteen Rind, Ling Zhi). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 12 (1): 124-138.
- Rajkumar RJ, Muthukumar N, Selvakumar PM. 2018. Phytochemicals as a potential source for antimicrobial, anti-oxidant and wound healing-a review. *MOJ Bioorg Org Chem* 2 (2): 61-70. DOI: 10.15406/mojboc.2018.02.00058
- Setiowati L, Febrina L, Mahmudah F, Ramadhan AM. 2018. Pengaruh pemberian infusa daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar Malondialdehida (MDA) tikus putih (*Rattus novergicus*). *Proceeding*

- of the 8th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences. Samarinda, 20-21 November 2018.
- Sockaryo E, Setyahadi S, Simanjuntak P. 2017. Isolasi dan identifikasi senyawa aktif fraksi etanol daun sirsak (*Annona muricata* Linn) sebagai antiinflamasi penghambat enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) secara *in-vitro*. Jurnal Para Pemikir 6 (2): 139-144.
- Suhendar U. 2018. Geographical effect on the cytotoxic activity of *Annona muricata* L. leaves ethanol extract against MCF-7 cancer cell. Jurnal Ilmiah Fitofarmaka 8 (2): 1-8.
- Sulistyoningrum E, Rachmani EPN, Baroroh HN, Rujito L. 2017. *Annona muricata* leaves extract reduce proliferative indexes and improve histological changes in rat's breast cancer. J Appl Pharm Sci 7 (1): 149-155.
- Sunarjono H. 2005. Sirsak dan srikaya: Budidaya untuk menghasilkan buah prima. Penebar Swadaya, Bogor.
- Supratanda FE, Carolia N, Muhartono. 2014. The influence of giving ethanol extract of soursop leaves (*Annona muricata* Linn) against 7,12 dimethylbenz (α) anthracene (DMBA) induced appearance of hepar histopathology. Jurnal Majority 3 (4): 76-84.
- Susantiningih T, Pertiwi AS, Fiana DN, Carolia N. 2014. The effect of giving soursop leaves (*Annona Muricata* L.) extract to lung histopathology appearance on female rats induced by carcinogen 7,12 Dimethylbenz[α]anthracene (DMBA). Jurnal Majority 3 (3): 9-17.
- Taylor L. 2005. Technical Data Report for Graviola (*Annona muricata*). Sage Press, Austin.
- The ACTION Study Group. 2015. Catastrophic health expenditure and 12-month mortality associated with cancer in Southeast Asia: Results from a longitudinal study in eight countries. BMC Med 13 (190): 1-11. DOI: 1186/s12916-015-0433-1.
- Widiyastuti Y, Sholikhah IYM, Haryanti S. 2019. Efek sitotoksik formula jamu daun sirsak, buah takokak, dan umbi bidara upas terhadap sel kanker payudara MCF-7. Jurnal Kefarmasian Indonesia 9 (2): 140-149.
- World Health Organization. Global Health Observatory. World Health Organization, Geneva. who.int/gho/database/en/
- Yulianti R, Kodariah R, Ekawuyung P. 2014. Pengaruh ekstrak metanol daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap viabilitas galur sel kanker prostat. Jurnal MKA 37 (3): 187-197.
- Yuniarti L, Sastramihardja H, Purbaningsih W, Tejasari M, Respati T, Hestu E, Adithya A. 2014. Soursop effect in cervical cancer apoptosis mechanism. Glob Med Health Commun 2 (1): 6-14.