

Penggunaan ekstrak daun sirsak (*annona muricata* L) terhadap kemampuan Pro-Apoptosis sel kanker pada tubuh manusia : Studi *cellular pathway* melalui tinjauan pustaka

Abubakar^{1*}, R. Moch Satrio S.S.N.²

^{1,2}, Pendidikan Dokter, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
e-mail: 230701110015@student.uin-malang.ac.id

Kata Kunci:

Ekstrak daun sirsak, pro-apoptosis, sel kanker, jalur seluler, protein

Keywords:

Soursop leaf extract, pro-apoptosis, cancer cells, cellular pathway, protein

ABSTRAK

Kanker tetap menjadi tantangan kesehatan global utama, dengan banyak pengobatan yang masih kurang efektif. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.), yang digunakan dalam pengobatan tradisional, menunjukkan potensi sebagai agen anti-kanker. Efektivitasnya sebagian besar disebabkan oleh acetogenin, senyawa yang dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker. Apoptosis penting untuk mengatur pertumbuhan sel dan mencegah proliferasi yang tidak terkendali. **Tujuan:** Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi ekstrak daun sirsak dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker melalui jalur pensinyalan sitokin. Tinjauan pustaka dilakukan dengan menggunakan

basis data seperti PubMed dan Semantic Scholar dengan kata kunci terkait kanker, apoptosis, dan *Annona muricata* L. Artikel dipilih berdasarkan relevansinya dengan penelitian sel kanker dan penggunaan ekstrak daun sirsak. **Hasil:** Tinjauan menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak menghambat protein anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-x, sambil mengaktifkan protein pro-apoptosis seperti p53. Selain itu, ekstrak ini memicu jalur apoptosis intrinsik dengan merangsang pelepasan sitokrom c dari mitokondria, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker. Adapun Ekstrak daun sirsak menunjukkan potensi signifikan sebagai agen pro-apoptosis dalam terapi kanker. Ini menyediakan dasar untuk pengembangan pengobatan kanker alami yang lebih aman dan efektif. Penelitian lebih lanjut dan uji klinis diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya, membuka jalan untuk integrasinya dalam strategi pengobatan kanker di masa depan.

ABSTRACT

Cancer remains a major global health challenge, with many treatments still proving ineffective. Soursop leaf extract (*Annona muricata* L.), used in traditional medicine, has shown promise as an anti-cancer agent. Its effectiveness is largely due to acetogenins, compounds that induce apoptosis in cancer cells. Apoptosis is essential for regulating cell growth and preventing uncontrolled proliferation. **Purpose:** This study evaluates the potential of soursop leaf extract to induce apoptosis in cancer cells through cytokine signaling pathways. A literature review was conducted using databases like PubMed and Semantic Scholar with keywords related to cancer, apoptosis, and *Annona muricata* L. Articles were selected based on their relevance to cancer cell research and the use of soursop leaf extract. **Results:** The review found that soursop leaf extract inhibits anti-apoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-x, while activating pro-apoptotic proteins such as p53. Additionally, it triggers the intrinsic apoptosis pathway by stimulating cytochrome c release from mitochondria, thereby hindering cancer cell growth. **Conclusion:** Soursop leaf extract shows significant potential as a pro-apoptotic agent for cancer therapy. It provides a basis for developing safer and more effective natural cancer treatments. Further research and clinical trials are needed to confirm its efficacy and safety, paving the way for its integration into future cancer treatment strategies.



This is an open access article under the [CC BY-NC-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) license.

Copyright © 2023 by Author. Published by Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyakit yang paling mematikan dan menjadi tantangan utama dalam bidang kesehatan global. Berbagai metode pengobatan telah dikembangkan, namun masih banyak kasus kanker yang sulit diobati secara efektif dan menimbulkan banyak efek samping yang merugikan bagi pasien (Fatmawati dkk., 2018). Oleh karena itu, pencarian alternatif pengobatan yang lebih aman dan efektif terus dilakukan sampai saat ini. Diantara pendekatan yang mulai mendapatkan perhatian adalah pemanfaatan bahan alami, termasuk ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L).

Daun sirsak telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional berbagai penyakit. Beberapa penelitian modern menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki potensi sebagai agen anti-kanker. Kandungan senyawa aktif dalam daun sirsak, seperti acetogenin, diduga berperan penting dalam menginduksi apoptosis atau kematian sel terprogram pada sel-sel kanker (Mahendika & Darnez, 2021). Apoptosis merupakan mekanisme penting yang mengontrol pertumbuhan sel dan mencegah proliferasi sel yang tidak terkendali. Berbagai aktivitas seluler juga penting sebagai regulator proses ini yang diatur oleh beberapa gen (Hussanaa dkk., 2015). Apabila terjadi kesalahan ekspresi yang disebabkan oleh mutasi, maka akan terjadi instabilitas dari mekanisme seluler sehingga menyebabkan kerja gen anti-apoptosis dan pro-apoptosis yang tidak seimbang, hal tersebut yang memicu aktivitas pertumbuhan sel kanker.

Artikel ini bertujuan mengkaji kemampuan ekstrak daun sirsak dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker melalui jalur sinyal seluler berdasarkan tinjauan pustaka dari berbagai studi yang telah dipublikasikan. Pemahaman mengenai mekanisme kerja ekstrak daun sirsak dalam memengaruhi jalur sinyal seluler diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi kanker berbasis bahan alami yang lebih aman dan efektif. Selain itu, artikel ini juga menawarkan wawasan tentang potensi ekstrak daun sirsak sebagai agen pro-apoptosis dan peluang integrasinya dalam strategi pengobatan kanker. Melalui pemaparan ini, diharapkan diperoleh pemahaman lebih baik terkait mekanisme kerja ekstrak daun sirsak dalam konteks terapi kanker, sekaligus membuka research gap untuk penelitian lanjutan serta aplikasi klinis di masa depan, sehingga dapat berkontribusi pada peningkatan kesehatan masyarakat dan penurunan angka kejadian kanker di Indonesia.

Pembahasan

Inhibisi Protein Bcl-2 dan Bcl-x

Protein Bcl-2 dan Bcl-x merupakan anggota keluarga protein Bcl-2 yang berfungsi sebagai anti-apoptosis dengan mencegah kematian sel yang tidak terkontrol. Ekspresi berlebihan dari kedua protein ini sering dikaitkan dengan resistensi terapi kanker dan pertumbuhan tumor, sehingga penghambatannya menjadi target penting dalam pengembangan terapi. Acetogenin, senyawa alami dari daun sirsak, terbukti bekerja melalui mekanisme tersebut. Squamosin, salah satu jenis acetogenin, mampu menekan ekspresi Bcl-2 dan Bcl-x sehingga memicu jalur apoptosis dan menghambat pertumbuhan tumor (Mahendika & Darnez, 2021; Fatmawati dkk., 2018). Mekanisme

apoptosis yang diinduksi acetogenin melibatkan penurunan kadar ATP signifikan, peningkatan permeabilitas membran mitokondria, serta pelepasan sitokrom c yang membentuk kompleks dengan Apaf-1 dan caspase 9 untuk mengaktifkan caspase 3 sebagai eksekutor apoptosis (Kasban dkk., 2014). Acetogenin juga menghambat NADH quinone oxidase (kompleks I) yang memperkuat apoptosis (Suryawinata & Sukohar, 2016), memodulasi fosforilasi histon, menurunkan fosforilasi ERK, serta mengaktifkan caspase 3, 8, dan 9 pada jalur MAPK. Selain itu, acetogenin aliphatic menghambat proliferasi melalui jalur RAS/RAF/MEK/ERK (Hussanaa dkk., 2015).

Penelitian pendahuluan dengan simulasi docking molekuler menunjukkan bahwa acetogenin dari *Annona muricata* L. memiliki ikatan kuat dengan protein Bcl-XL dan berpotensi menginduksi apoptosis melalui jalur intrinsik (Kasban dkk., 2014). Komponen utama ekstrak daun sirsak yang bersifat antikanker adalah annonaceous acetogenin (AGE) dan flavonoid; AGE bekerja dengan menghambat mitochondrial complex 1, mengganggu sintesis ATP, mengaktifkan procaspase 3, 7, dan 9, serta meningkatkan regulasi BAX dan menurunkan regulasi BCL-2 sehingga memicu apoptosis yang dimediasi caspase (Adila Putri Ramandhita & Hanum, 2022). Walaupun acetogenin, termasuk squamosin, telah terbukti berpotensi sebagai agen antikanker melalui penghambatan protein Bcl-2 dan Bcl-x, penelitian lanjutan tetap diperlukan untuk memahami lebih dalam interaksi kompleks kedua protein tersebut dengan jalur apoptosis maupun mekanisme kematian sel lainnya. Selain itu, pengembangan senyawa yang dapat menghambat secara selektif tanpa mengganggu fungsi normal sel menjadi fokus penting untuk menciptakan terapi kanker yang lebih aman dan efektif (Mahendika & Darnez, 2021).

Aktivasi Gen Aktivator Protein p53

Protein p53 merupakan regulator utama dalam mengendalikan proliferasi dan apoptosis sel. Aktivasi gen p53 dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, salah satunya stabilisasi dan aktivasi setelah paparan ekstrak daun sirsak. Peningkatan ekspresi p53, p21, Bax, dan Bak pada sel HeLa menunjukkan adanya aktivasi p53, yang juga dapat dipicu oleh kerusakan DNA melalui target pasangan basa, enzim timidilat sintase, topoisomerase, mikrotubulus pada mitosis, serta modifikasi protein onkogenik HPV risiko tinggi E6 (Rachmawati dkk., 2013). Sebagai regulator, p53 menghambat proliferasi sekaligus menginduksi apoptosis sel kanker serviks. Gen target p53 yang berperan dalam penghentian proliferasi antara lain WAF1/CIP1/p21, Gadd45, dan 14-3-3. WAF1/CIP1/p21 berfungsi menyandi protein CDK inhibitor yang menyebabkan hipofosforilasi Rb sehingga E2F inaktif, sedangkan Gadd45 menghentikan siklus sel dengan meningkatkan penghilangan inhibisi pada domain C-terminal p53 (Rachmawati dkk., 2013).

Selain mengaktifkan gen-gen tersebut, p53 juga menstimulasi ekspresi Bax dan Bak yang meningkatkan permeabilitas mitokondria sehingga p53 terakumulasi di inti sel. Dua gen lain yang turut diaktifkan oleh p53 adalah Puma dan Noxa, yang menyandi protein pro-apoptosis. Di sisi lain, terdapat mekanisme non-p53 yang juga mampu menekan proliferasi dan memicu apoptosis, seperti inhibisi enzim telomerase,

modifikasi protein E7, penghambatan ABC transporter, serta peningkatan ekspresi HSP90 yang berperan dalam pelipatan protein onkogenik (Rachmawati dkk., 2013).

Aktivasi Gen WAFI/CIP1/p21/Gadd45

Gen WAFI/CIP1/p21 dan Gadd45 memiliki peran penting dalam mengatur siklus sel dan apoptosis. Gen WAFI/CIP1/p21 menyandi protein CDK inhibitor yang berfungsi menghentikan siklus sel pada fase tertentu sehingga menghambat proliferasi. Aktivasi gen ini dapat terjadi melalui jalur tergantung p53, di mana p53 mengaktifkan transkripsinya untuk mengontrol pertumbuhan sel. Sementara itu, gen Gadd45 juga berperan dalam penghentian siklus sel dan induksi apoptosis dengan meningkatkan penghilangan inhibisi pada domain C-terminal p53, sehingga sel terdorong untuk berkomitmen mengalami kematian sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Aktivasi kedua gen ini tidak selalu bergantung pada p53, karena dapat pula dipicu oleh faktor eksternal yang memengaruhi jalur proliferasi, menandakan adanya regulasi kompleks dalam menjaga keseimbangan antara pertumbuhan dan kematian sel (Indrawati & Simbolo, 2018; Neng Resa Aulia Tulloh & Andriane, 2022; Putri & Haryoto, 2018).

Dalam konteks penelitian mengenai ekstrak daun sirsak, aktivasi gen WAFI/CIP1/p21 dan Gadd45 menjadi penting untuk menjelaskan mekanisme penghambatan proliferasi sel kanker. Identifikasi peran kedua gen ini dalam respons sel terhadap ekstrak daun sirsak memungkinkan pemahaman lebih lanjut mengenai interaksi senyawa aktif dalam ekstrak dengan jalur regulasi siklus sel dan apoptosis. Hal ini memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi pengembangan terapi kanker berbasis bahan alami yang dapat menekan pertumbuhan sel kanker melalui aktivasi gen-gen penghambat proliferasi dan penginduksi apoptosis, seperti WAFI/CIP1/p21 dan Gadd45 (Rachmawati dkk., 2013).

Inhibisi Protein Ki-67

Protein Ki-67 adalah protein inti yang berperan sebagai marka proliferasi sel karena hanya diekspresikan pada fase aktif siklus sel, yaitu fase G₁, S, G₂, dan M. Inhibisi protein Ki-67 terbukti menjadi strategi efektif dalam menghambat proliferasi sel kanker. Penelitian menunjukkan bahwa penurunan ekspresi Ki-67 mampu menghentikan pertumbuhan sel kanker dengan cara menghentikan siklus sel pada fase tertentu, sehingga sel tidak dapat berkembang biak secara tidak terkontrol (Noviardi dkk., 2019). Berbagai metode telah dikembangkan untuk menginhibisi protein ini, mulai dari penggunaan senyawa kimia atau obat-obatan yang menargetkan Ki-67 secara spesifik hingga terapi target berbasis RNAi (interferensi RNA) yang efektif menurunkan ekspresinya dalam sel kanker (Fatmawati dkk., 2018). Dengan menghambat Ki-67, sel kanker kehilangan kemampuan untuk membelah sehingga pertumbuhan tumor dapat dihentikan secara signifikan (Kurniasih dkk., 2015).

Inhibisi protein Ki-67 juga dipandang sebagai target terapi menjanjikan dalam pengembangan obat kanker yang lebih efektif dan spesifik. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai peran Ki-67 dalam regulasi siklus dan proliferasi sel dapat

membuka peluang bagi penelitian lanjutan yang berfokus pada pengembangan senyawa atau terapi dengan tingkat keberhasilan tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa inhibisi Ki-67 berpotensi menjadi strategi terapi inovatif yang dapat berkontribusi pada pengobatan kanker modern (Rachmawati dkk., 2013).

Aktivasi Fase Death Receptor oleh Caspase

Jalur terjadinya apoptosis secara umum dibagi menjadi dua jalur yaitu tergantung caspase dan tidak tergantung caspase (Mahendika & Darnez, 2021). Jalur tergantung caspase terbagi menjadi jalur ligan intrinsik dan ekstrinsik. Pada jalur ekstrinsik, jalur caspase distimulasi oleh reseptor apoptosis sedangkan pada jalur intrinsik dimulai dengan pelepasan faktor sinyal dari mitokondria dalam sel, mitokondria berperan sebagai crosstalk organel yang berperan dalam jalur apoptosis berbeda. Pada jalur ekstrinsik biasanya dimulai dengan pelepasan ligan bukan berasal dari sel yang akan mengalami apoptosis, ligan akan berikatan dengan death receptor yang terletak di trans-membran sel target yang menginduksi apoptosis (Mahendika & Darnez, 2021).

Aktivasi fase death receptor merupakan mekanisme penting dalam menginduksi apoptosis, dimulai ketika ligan berikatan dengan reseptor kematian seperti TNF, CD95 (Fas), dan TRAIL-R1/R2 sehingga membentuk death inducing signaling complex (DISC) yang melibatkan adaptor FADD dan caspase-8. Aktivasi ini tidak hanya memicu jalur eksekusi apoptosis secara langsung, tetapi juga dapat mengaktifkan jalur intrinsik melalui pelepasan sitokrom-c dari mitokondria. Sitokrom-c kemudian bekerja bersama protein pro-apoptosis seperti Bax, Bid, dan Bad untuk mengaktifkan caspase-9 dan caspase-3. Caspase-3 selanjutnya memecah berbagai substrat penting, termasuk poly-ADP ribose polymerase (PARP), DNA protein kinase, aparatus mitotik inti, ICAD, lamina nukleus, serta protein struktural seluler lain, sehingga mendorong sel menuju kematian terprogram (Mahendika & Darnez, 2021).

Studi oleh Chatterjee et al. menunjukkan bahwa aktivasi fase death receptor juga dapat memicu produksi radikal bebas yang merangsang pengaktifan caspase untuk mendorong terjadinya apoptosis. Selain itu, jalur caspase-independen yang dipicu oleh kerusakan mitokondria juga dapat berperan dalam menghasilkan radikal bebas untuk memicu peningkatan senyawa oksigen reaktif. Dengan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme aktivasi fase death receptor, penelitian lebih lanjut dapat difokuskan pada pengembangan terapi yang menargetkan jalur apoptosis ini untuk mengendalikan pertumbuhan sel kanker (Mahendika & Darnez, 2021).

Inaktivasi GLUT (Glucose Transporter)

Esensi dari sebuah proses metabolisme sel adalah pemasokan adekuat ATP dan glukosa pada saat respirasi mitokondria. Sel kanker membutuhkan glukosa untuk metabolisme sehingga menghasilkan produk akhir berupa ATP melalui rangkaian glikolisis, fosforilasi oksidatif, siklus kreb, dan terakhir rantai transpor elektron. Terapi farmakologi yang menginisiasi awal proses apoptosis adalah dengan menjadi agen inhibitor GLUT. Aktivitas tersebut akan memblokir akses glukosa yang akan menjadi

bahan bakar sel kanker, sehingga akan menginduksi proses apoptosis melalui gen p53 (Susanti & Sari, 2017; Widyastuti dkk., 2019)..

Selain itu pada proses inaktivasi GLUT dipercaya mampu menghalangi proses metastasis atau tumorigenesis. Prosesnya dimulai dari stres mitokondria yang menyebabkan kegagalan dalam menghasilkan produk radikal bebas akibat granzyme-A (GzmA) yang memicu peningkatan reaktif oksigen spesies (ROS) dengan target khusus retikulum endoplasma asosiasi kompleks 270-420 kDa yang mengandung GzmA-activated DNase NM23-H1 atau kompleks SET (Andikoputri dkk., 2021).

Aktivasi Protein Bax, NOXA, PUMA, dan Omi/HtrA2

Aktivasi protein Bax (pro-apoptosis) berhubungan erat dengan kandungan acetogenin dalam ekstrak daun sirsak. Aktivasi ini bersinergi dengan kerja protein BCL-2 kelompok pro-apoptosis dan BH3, yang bersama-sama menyebabkan kebocoran pada mitochondrial outer membrane (MOM) (Adila Putri Ramandhita & Hanum, 2022). Kondisi ini meningkatkan permeabilitas membran mitokondria, sehingga sitokrom c dilepaskan ke sitosol. MOM sendiri berperan penting dalam mengatur permeabilitas sel, memisahkan sitosol dari ruang antar membran, serta memfasilitasi pertukaran metabolit, kation, informasi sel, dan molekul kecil lain seperti adenin nukleotida, kreatin fosfat, serta keratin kinase (Aisyah dkk., 2020). Jika MOM mengalami kebocoran, fungsi sitokrom c terganggu, ditambah penurunan NADH dehidrogenase yang menyebabkan ketidakseimbangan ATP, dATP, dan PARP, sehingga mengaktifkan mekanisme apoptosis jalur caspase. Kekurangan ATP pada sel kanker juga menginduksi apoptosis yang dimediasi oleh gen p53, sekaligus memicu aktivasi protein pro-apoptosis lain seperti Bax, Bak, dan Bim akibat penurunan fosforilasi sitolitik dan berkurangnya bioenergi. Protein BH-3 turut berperan sebagai aktivator Bax dan Bak, sekaligus menekan protein anti-apoptosis pada mitokondria dan retikulum endoplasma (Hasanah & Widowati, 2016).

Kondisi delay ATP tersebut mendorong sel melakukan self-induction-to apoptosis melalui mediasi gen p53 dengan aktivasi protein PUMA, NOXA, dan Omi/HtrA (Kurniasih dkk., 2015). Aktivasi protein-protein ini mendukung kerja Bax untuk mengaktifkan gen Bak, sementara protein Bcl-xl berperan dalam menginduksi sinyal Apoptosis Activating Factor-1 (APAF), yang kemudian mematikan sinyal caspase 9 dan memulai proses apoptosis. Mekanisme ini juga dipicu oleh stres mitokondria dalam jalur intrinsik apoptosis. Rangkaian proses berlanjut hingga pemotongan gen Bcl-2 oleh caspase 8, yang memicu aktivasi pro-apoptosis BH-3 Bid dan molekul perantara seperti AIF, Omi/Htr2, serta Smac/Diablo untuk membentuk badan apoptosom (Yulianti dkk., 2015; Yuniarti & Hartati, 2022).

Kesimpulan dan Saran

Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) memiliki potensi signifikan sebagai agen anti-kanker melalui mekanisme pro-apoptosis. Senyawa aktif seperti acetogenin mampu menginduksi apoptosis dengan menghambat ekspresi protein Bcl-2 dan Bcl-x, serta mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik melalui peningkatan ekspresi p53 dan gen

pro-apoptosis lainnya (Rachmawati dkk., 2013). Temuan ini menjadi dasar ilmiah pengembangan terapi kanker berbasis bahan alami yang lebih aman dan efektif, meskipun penelitian lanjutan tetap diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler lebih mendalam dan membuktikan efektivitasnya melalui uji klinis pada manusia. Keterbatasan utama saat ini adalah minimnya data uji klinis, sehingga diperlukan evaluasi menyeluruh mengenai keamanan dan konsistensi formulasi ekstrak. Upaya kolaboratif antara peneliti, klinisi, dan industri farmasi sangat penting agar hasil penelitian dapat ditranslasikan menjadi aplikasi klinis nyata yang bermanfaat luas.

Daftar Pustaka

- Adila Putri Ramandhita, & Hanum, L. (2022). Efek Antikanker Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) pada Kultur Sel Kanker Hepar (HepG2). *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2), 130–133. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i2.566>
- Aisyah, A. N., Nur, S., Lukitaningsih, E., Rumiati, R., Burhan, A., Adjara, S. M., & Rahim, K. (2020). Efek Sitotoksik Ekstrak dan Fraksi Umbi Paku Atai Merah (*Angiopteris ferox* Copel) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(2). <https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i2.15255>
- Andikoputri, S. F., Komariah, K., Roeslan, M. O., Ranggaini, D., & Bustami, D. A. (2021). Nano chitosan encapsulation of *Cymbopogon citratus* leaf extract promotes ROS induction leading to apoptosis in human squamous cells (HSC-3). *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 34(3). <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0026>
- Fatmawati, D., Suparmi, Yusuf, I., & Israhanto. (2018). Selektivitas Antikanker Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) pada Lini Sel Kanker Payudara. *Bio-site*, 4(2).
- Hasanah, S. N., & Widowati, L. (2016). Jamu Pada Pasien Tumor/Kanker sebagai Terapi Komplementer. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6(1). <https://doi.org/10.22435/jki.v6i1.5469.49-59>
- Hussanaa, A., Qathrunnada Djam'an, Goenarwo, E., & Chodidjah. (2015). Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Penghambat Perkembangan Tumor Payudara. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND PHARMACY PRACTICE*, 2(2).
- Kasban, M. S., Windarti, I., Busman, H., S, H. T., & DJ, B. P. (2014). Ekstrak Ethanol Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Berpotensi Memiliki Efek Kemoterapi pada Kanker Payudara Tikus Putih. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(2). <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2014.028.02.7>
- Kurniasih, N., Kusmiyati, M., Nurhasnah, Puspita Sari, 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*, 9(1).
- Mahendika, D., & Darnez, L. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap Gen Anti Apoptosis Bcl-2 Continous Cell T47D pada Kanker Payudara. *Jurnal Perspektif*, 20(2).
- Neng Resa Aulia Tulloh, & Andriane, Y. (2022). Sediaan Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Memiliki Efek Antikanker pada Kultur Sel Kanker Paru (HTB183). *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2). <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i2.565>

- Noviardi, H., Yuningtyas, S., & Suwarni, D. (2019). SITOTOKSISITAS KOMBINASI EKSTRAK DAUN PETAI CINA DAN KULIT JENGKOL TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA DAN SERVIKS (Cytotoxicity of Petai Cina Leaves and Jengkol Pods Combinations Against Breast Cancer Cells and Cervix). *Biopropal Industri*, 10(2). <https://doi.org/10.36974/jbi.v10i2.5329>
- Putri, E. N. A., & Haryoto. (2018). Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *The 7th University Research Colloquium 2018*, 5.
- Rachmawati, E., Karyono, S., & Suyuti, H. (2013). Efek Ekstrak Etanolik Daun Sirsak pada Proliferasi dan Apoptosis Sel HeLa yang Dimediasi oleh p53. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(1). <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2012.027.01.5>
- Suryawinata, A., & Sukohar, A. (2016). Potensi Annonaceous Acetogenins dari Sirsak (*Annona Muricata*) sebagai Agen Kemoterapi melalui Induksi Apoptosis dan Inhibisi HIF-1. *Majority*, 5(5).
- Susanti, & Sari, A. I. (2017). Potensi Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Pencegahan Kista Ovarium. *Majority*, 6(2).
- Widyastuti, D. A., Nurdyansyah, F., & Nurdyansyah, F. (2019). Mini Review: Ekstrak Sirsak (*Annona muricata* Linn.) untuk Terapi Kanker. *Jurnal Ilmu Pangan dan Hasil Pertanian*, 2(2). <https://doi.org/10.26877/jiphp.v2i2.3211>
- Yulianti, R., Kodariah, R., & Ekawuyung, P. (2015). PENGARUH EKSTRAK METANOL DAUN SIRSAK (*Annona muricata* Linn.) TERHADAP VIABILITAS GALUR SEL KANKER PROSTAT. *Majalah Kedokteran Andalas*, 37(3). <https://doi.org/10.22338/mka.v37.i3.p187-197.2014>
- Yuniarti, L., & Hartati, J. (2022). Analisis In Sillico Mekanisme Cell Survival Zat Aktif Daun Sirsak (*Annona Muricata* Linn) pada Kanker Kolorektal. *Bandung Conference Series*

Gambar dan Tabel

Tabel 1. Karakteristik Hasil Studi

No.	Penulis, tahun	Lokasi	Intervensi	Model	Populasi	Ukuran sampel		Durasi monitoring	Instrumen Penelitian
						Intervensi	Comparison		
1.	Atinah, dkk 2015	Semarang, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	Post test rando mized control group design	Mencit C3H	24	8	30 hari	Sonde oral, timbangan digital, alat sokletasi, kompor listrik, rotart evaporator, spuit injeksi, skalpel, ekstrak daun sirsak, CMC Na, mencit C3H Betina, bufer formalin, H2O2, Trypsin, PBS, anti Ki-67.
2.	Adila, dkk 2022	Bandung, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	Rando mized	Mencit HepG2	30	15	24 jam	MTT, pelarut etanol 96%, vacuum rotary evaporator,

				<i>post test only control group design</i>					<i>waterbath</i> , cawan porselen, 0.1% natrium alginat, <i>ultrasonik probe</i> , <i>syringe pump</i> , 15 mL CaCl ₂ 0,1 %, aerator, PSA, DMEM, FBS, Inkubator CO ₂ 5%, 100 µL stopper SDS 10%, HCL 0,1 N, Microplate ELISA
3.	Tulloh dan Andriane 2022	Bandung, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	<i>Rando mized post test only control group design</i>	Mencit HTB183	30	15	24 jam	MTT, pelarut etanol 96%, <i>vacum rotary evaporator</i> , <i>waterbath</i> , cawan porselen, 0.1% natrium alginat, <i>ultrasonik probe</i> , <i>syringe pump</i> , 15 mL CaCl ₂ 0,1 %, aerator, PSA, DMEM, FBS, Inkubator CO ₂ 5%, 100 µL stopper SDS 10%, HCL 0,1 N, Microplate ELISA
4.	Mahendika dan Darnez 2022	Padang, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	<i>True experi mental</i>	Gen BCL-2 kultur <i>cell line</i> T47D	-	-	72 jam	<i>Thermal cyler</i> RT-PCR, etanol 95%, timbangan digital, rotasi evaporator, EDTA, 6 <i>well plate</i> , natrium perborat, <i>collection tube</i> tabung <i>high pure filter</i> , pipet 90µL DNase 1 <i>Incubation buffer</i> , pipet sampel, 5x <i>i-script reverse transcription supermix</i> , <i>nuclease-free water</i> , <i>precooled light cyler</i> ® <i>capillary</i> , <i>light cyler</i> ® <i>carousel centrifuge 2.0</i> , <i>cyler</i> ® 2.0 <i>instrument</i> .
5.	Rachmawati , dkk 2012	Lampung, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	<i>In Vitro Experi mental</i>	Sel HeLa (CCRC-UGM)	-	-	48 jam	RPMI 1640, FBS 20% v/v, 1% penisilin-streptomisin, <i>flask kultur</i> , D-PBS, EDTA, Tripsin 0,025%, inkubator, sentrifugator, <i>rotary evaporator</i> , timbangan, DMSO <0,05% v/v, 10µl reagen MTT (<i>TACS MTT Cell Prolifera tion assay</i> ® 4890-25 Cat-K), mikroskop inverted, Formazan, eppendorf, Annexin V, streptavidin, PI, <i>staining buffer</i> ,

									<i>flowcytometri, 24-well plate, cover slip, H2O2 3%, antibodi primer, antibodi sekunder, AEC, DH2O, deck glass, gelatin 5%, mikroskop Nikon E-100, coolpix E 4500, streptavidin-HRP</i>
6.	Fatmawati, dkk 2018	Yogyakarta, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	Kuasi Eksperimental	MCF-7 Breast cancer cell line	-	-	-	Daun sirsak, pelarut etanol, alat <i>soxhletasi</i> , <i>rotary evaporator</i> , timbangan, MCF-7 Cell, sel normal, mikroskop inverted, TCF, <i>biosafety cabinet level 2</i> , inkubator CO2, medium DMEM, pipet pasteur, tripsin-EDTA 0,25%, tabung sentrifuga, hemositometer mikroskop cahaya, mikrowell, PBS 1x, MTT 100 mikroliter, formazan, stopper SDS 10%, 0,1 N HCL, <i>elisa reader</i> .
7.	Lili dan Yustina 2018	Jakarta, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	Eksperimental secara in vivo	Mencit yang diinduksi kanker kolorektal Azoksimetan (AOM) dan Dextran Sodium Sulfate (DSS)	6	2	8 Minggu	Sonde oral, timbangan digital, alat sokletasi, kompor listrik, <i>rotart evaporator</i> , spuit injeksi, skalpel, ekstrak daun sirsak, CMC Na, mencit C3H Betina, bufer formalin, H2O2, Trypsin, PBS, anti Ki-67.
8.	Muhartono, dkk 2014	Lampung, Indonesia	Ekstrak Daun Sirsak	<i>Post test only control group design</i>	<i>Rattus novergicus</i> galur <i>Sprague Dawley</i> betina berusia 5 minggu	25	5	16 minggu	Sonde oral, timbangan digital, alat sokletasi, kompor listrik, <i>rotart evaporator</i> , spuit injeksi, skalpel, ekstrak daun sirsak, CMC Na, mencit C3H Betina, bufer formalin, H2O2, Trypsin, PBS.

Tabel 2. Temuan Utama Studi

No.	Penulis, tahun	Hasil Temuan
-----	----------------	--------------

1.	Atinah, dkk 2015	● Ekstrak daun sirsak 0,2 mg tidak berpengaruh memperlambat pembesaran tumor. Sedangkan dosis 0,4 mg cenderung memperlambat pembesaran tumor walaupun besar tumor akhir tidak berbeda dengan kontrol. ● Ekspresi Ki-67 pada jaringan tumor payudara pada tikus yang tidak mendapatkan perlakuan ekstrak daun sirsak (kontrol), secara kualitatif terlihat lebih banyak dibandingkan tikus yang mendapatkan perlakuan ekstrak daun sirsak. ● Apoptosis pada jaringan tumor payudara pada tikus yang tidak mendapatkan perlakuan ekstrak daun sirsak (kontrol), secara kualitatif terlihat lebih sedikit dibandingkan tikus yang mendapatkan perlakuan ekstrak daun sirsak. ● Ekstrak daun sirsak memiliki kemampuan menghambat ekspresi Ki-67 ● Golongan acetogenin (squamocin) diketahui mempunyai efek dapat menghambat proliferasi kultur sel HL -60 dengan IC50 pada 0,17 µg/mL dan menginduksi apoptosis pada sel HL -60
2.	Adila, dkk 2022	● Nanopartikel alginat ekstrak etanol daun sirsak konsentrasi 50 mg/30 mL memiliki rerata ukuran 192,8 nm dan zeta potensial -60,2 mV. Nilai Zeta tersebut , negatif atau positif yang tinggi, menunjukkan kestabilan fisik yang baik karena adanya tolakan elektrostatis antara partikel individu. ● Hasil uji sitotoksik menunjukkan nanopartikel alginat ekstrak etanol daun sirsak memiliki IC50 sebesar 14,5 µg/mL, hasil tersebut menunjukkan aktivitas sitotoksik tinggi terhadap sel kanker HepG2
3.	Tulloh dan Andriane 2022	● Hasil uji sitotoksik menunjukkan nanopartikel alginat ekstrak etanol daun sirsak memiliki IC50 sebesar 31,261 (±4,4) µg/mL, hasil tersebut menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel alginat ekstrak etanol daun sirsak memiliki efek antikanker sedang. ● Efek senyawa NPS pada kultur sel HTB183 menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi (µg/mL), maka presentase rerata viabilitas sel kanker akan semakin rendah, hal ini menandakan bahwa ekstrak etanol daun sirsak memiliki efek yang baik untuk antikanker.
4.	Mahendika dan Darnez 2022	● Rerata nilai Cq dari gen BCL-2 pada sel kanker payudara tanpa diberi perlakuan dan diberi perlakuan ekstrak daun sirsak secara berturut turut selama 72 jam adalah 31,40 dan 34,82 ● Uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap kelompok perlakuan didapatkan nilai $p=0,815$ ($p>0,05$) dan kelompok kontrol didapatkan hasil statistik ini bermakna bahwa nilai cycle quantification gen BCL-2 pada kelompok perlakuan memiliki nilai normal, sedangkan berbanding terbalik pada kelompok kontrol dengan hasil normalitas tidak normal ● Analisis dilanjutkan uji Mann-Whitney test dan didapatkan hasil $p=0,002$ ($p<0,005$), hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari nilai cycle quantification pada gen BCL-2 antara kelompok perlakuan dan kontrol ● Ekspresi gen BCL-2 yang diidentifikasi berdasarkan relative quantification menggunakan suatu alat yang dapat menentukan kualitas suatu DNA yang dikenal dengan RT-PCR dengan perhitungan rumus livak didapatkan ekspresi gen BCL-2 lebih tinggi 1,36 kali dibandingkan kelompok kontrol, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi gen BCL-2 <i>continuous cell</i> T47D pada kanker payudara. ● Asetogenin sebagai senyawa poliketida dengan struktur 30-32 rantai karbon yang tidak terikat oleh rantai cabang dengan gugus 5-methyl-2-furanone, rantai furanone pada gugus hydrofuranone memiliki aktivitas bersifat sitotoksik khususnya C23, sementara senyawa poliketida merupakan prekursor utama dalam pembentukan senyawa yang ada pada daun sirsak sebagai flavonoid, terpenoid, dan tanin sebagai promoyor fungsi metabolisme.
5.	Rachmawati, dkk 2012	● Data dari hasil penelitian dengan uji One Way ANOVA dan LSD menunjukkan perbedaan tidak signifikan proliferasi sel HeLa pada perlakuan ekstrak daun sirsak 24 jam, perbedaan signifikan didapat setelah perlakuan 48 jam. ● Nilai IC50 pada penelitian ini adalah 111,75 µg/ml setelah paparan ekstrak etanol daun sirsak selama 48 jam ● Didapatkan hasil adanya perbedaan yang signifikan indeks apoptosis sesudah pemberian ekstrak daun sirsak, dengan intervensi 24 jam mendapatkan indeks apoptosis ($15,71 \pm 7,39$) dibandingkan kontrol ($1,43 \pm 0,21$) ● Ekstrak daun sirsak mampu meningkatkan ekspresi p53 pada sel HeLa baik selama paparan 24 maupun 48 jam pertama pada berbagai tingkatan dosis.
6.	Fatmawati, dkk 2018	● Hasil uji sitotoksik menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun sirsak pada sel MCF-7 dan sel vero dengan dosis tertinggi menunjukkan presentase viabilitas sel lebih rendah dibandingkan dengan konsentrasi ekstrak terendah ● Penurunan presentasi viabilitas berhubungan dengan tingkat dosis yang diberikan dibuktikan dengan nilai R-square pada MCF-7 dan sel vero berturut turut sebesar 0,95 dan 0,92. ● Nilai IC50 yang diperoleh pada sel MCF-7 sebesar 44,94 µg/mL sedangkan pada sel vero 184,04 µg/mL , hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak memiliki efek sitotoksik sedang terhadap sel MCF-7 namun, memiliki efek sitotoksik lemah terhadap sel vero. Adanya perbedaan hasil tersebut disebabkan karena perbedaan pelarut yang digunakan, sehingga membuat zat aktif yang terkandung pada ekstrak berbeda

7.	Lili dan Yustina 2018	● Pada uji normalitas data berat mencit, dari minggu pertama hingga minggu kedelapan berdistribusi normal karena didapatkan nilai signifikansi lebih dari 0,05, sedangkan pada uji homogenitas data berat badan mencit, nilai signifikansi data berat badan mencit lebih dari 0,05 dapat disimpulkan data berat badan mencit homogen/sama. ● Pengamatan gambar histopatologi pada kolon kelompok 1 atau kontrol didapatkan adanya infiltrasi sel mononuklear (limfosit dan makrofag) dan terdapat limfoid folikel. Kedua hal ini menunjukkan terjadinya peradangan pada kolon (kolitis), selain itu dengan induksi zat karsinogenik berupa AOM 10 mg/kgBB dan DSS 1% terlihat mengalami peradangan. Peradangan ini dipicu oleh pemberian DSS yang menyebabkan perkembangan preneoplasia kolorektal melalui jalur radang ● Gambaran histopatologi kelompok II yang diberikan ekstrak air daun sirsak dengan dosis 800mg/kgBB perhari yang sebelumnya diinduksi AOM/DSS menunjukkan tidak adanya kelainan yang spesifik, hal ini mungkin disebabkan oleh aktivitas flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan agen anti-inflamasi.
8.	Muhartono, dkk 2014	● Hasil uji Shapiro-wilk menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p > 0,05$) namun, uji homogenitas data menunjukkan data memiliki varians yang tidak homogen ($p = 0,007$) ● Data hasil penelitian dengan uji Kruskal Wallis menunjukkan adanya perbedaan indeks apoptosis yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan paling tidak satu kelompok perlakuan yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0,034$ ● Rerata indeks apoptosis kelompok tikus yang diberi DMBA 75mg/kgBB tanpa diberi ekstrak etanol daun sirsak (kontrol positif) menunjukkan nilai paling rendah ($1,8 \pm 0,19$) lalu meningkat secara berurutan, sebanding dengan dosis yang diberikan, yaitu $2,54 \pm 0,42$ pada kelompok dengan dosis terkecil (100mg/kg BB), $3,44 \pm 1,24$ pada kelompok dosis kedua (200mg/kg BB) dan yang tertinggi $3,56 \pm 1,16$ pada dosis terbesar (400mg/kg BB)