

Review

## Daun dan Biji Srikaya (*Annona squamosa* L.) dan Potensinya sebagai Antikanker

Leaves and Seeds of Srikaya (*Annona squamosa* L.) and Its Potensial as an Anticancer

Amaq Fadholly\*

Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor, Indonesia

\*Corresponding author: [amaqfadholly@apps.ipb.ac.id](mailto:amaqfadholly@apps.ipb.ac.id)

Diterima: 28-01-2022 | Disetujui: 20-02-2023 | Terbit online: 10-03-2023

**Cara mensitasi artikel ini:** Fadholly, A. (2023). Daun srikaya (*Annona squamosa* L.) dan potensinya sebagai antikanker. *Jurnal Veteriner dan Biomedis*, 1(1):45-50. doi: [www.doi.org/10.29244/jvetbiomed.1.1.45-50](https://www.doi.org/10.29244/jvetbiomed.1.1.45-50).

### Abstrak

Srikaya (*Annona squamosa*) secara tradisional sudah lama digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Potensi senyawa-senyawa dalam srikaya sebagai antikanker membuat daun dan biji srikaya sering digunakan sebagai obyek penelitian. Tulisan ini memuat beberapa hasil penelitian daun dan biji srikaya sebagai antikanker baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penelusuran kepustakaan menggunakan peramban *Google Scholar*, *Scopus*, *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *SpringerLink*. Srikaya memiliki senyawa yang berpotensi seperti diterpene, alkaloid, acetogenin, siklopeptida, flavonoid, tannin, dan saponin sebagai kandidat antikanker. Daun dan biji srikaya terbukti memiliki aktivitas antikanker. Studi lebih lanjut tentang mekanisme aktivitas antikanker terhadap setiap senyawa yang berperan sebagai antikanker sangat penting dilakukan agar dapat dijadikan sebagai referensi yang utuh dalam penerapan ilmu farmasi, biomedis ataupun pertanian.

Kata kunci: *Annona squamosa*, antikanker, srikaya

### Abstract

Srikaya (*Annona squamosa*) has been traditionally used to treat various diseases. Its potential as anticancer an anticancer means that leaves and seeds are often used as research object. This review contains some research of srikaya as an anticancer both *in vitro* and *in vivo*. Literature research used Google Scholar, Scopus, PubMed, ScienceDirect, and SpringerLink. Srikaya has potential compounds such as diterpenes, alkaloids, acetogenins, cyclopeptides, flavonoids, tannins, and saponins as anticancer candidates. Leaves and seeds of srikaya are proven to have an anticancer activity. Further studies on the mechanism of anticancer activity are very important, thus it can be used as a complete reference in the application of pharmaceutical, biomedical, or agricultural sciences.

Keywords: *Annona squamosa*, anticancer, srikaya



Lisensi

Lisensi Internasional Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0.

## 1. Pendahuluan

Kanker sampai saat ini masih menjadi salah satu penyakit utama di dunia. Kanker adalah penyakit yang berhubungan dengan ketidak terkontrolnya kecepatan pertumbuhan sel abnormal dalam tubuh. Sel tersebut dapat menginvasi jaringan sel disekitarnya dan menyebar ke organ yang lain. Proses ini dikenal sebagai metastasis. Kanker juga biasa disebut tumor ganas atau neoplasma. Berdasarkan Globocan di tahun 2020 terdapat sekitar 19,3 juta kematian akibat kanker di dunia [1][2]. 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 [3].

Persentase penderita kanker berbeda berdasarkan jenis kelamin, suku bangsa dan daerah. Sebagai contoh Penduduk Amerika Serikat suku Afrika lebih banyak menderita kanker dari pada suku lain. Secara global penduduk Amerika Serikat 3 kali lipat lebih mudah terkena kanker daripada penduduk Italia walaupun kanker menyerang setiap jenjang umur dari anak-anak hingga orang tua, tetapi pada umumnya jenis kanker tertentu hanya menyerang orang yang berumur diatas 50 tahun. Kanker biasanya tumbuh dalam beberapa tahun diakibatkan oleh faktor lingkungan, diet makanan, tingkah laku dan keturunan [4].

Di Indonesia kanker menempati urutan kelima penyebab kematian yang jumlahnya kian meningkat dari tahun ke tahun. 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. Penyakit kanker cenderung terjadi dalam waktu lama (kronis) dan memerlukan biaya perawatan yang. 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 [5][6].

Penggunaan produk dari bahan alam penggunaannya sudah semakin meningkat baik

dinegara maju maupun negara berkembang. Menurut WHO sekitar 80 % populasi di dunia saat ini menggunakan obat herbal sebagai terapi kesehatan yang utama dan pengobatan tradisional ini mencakup berbagai macam penyakit [7]. Hal tersebut mendorong dilakukannya pencarian sumber obat baru yang berasal dari alam, salah satunya adalah tanaman herbal. Kekayaan Indonesia akan tanaman herbal merupakan suatu keuntungan untuk mengembangkan berbagai penelitian di bidang medis [8]. Salah satu bahan alam yang potensial ditelaah lebih lanjut sebagai bahan ko-kemoterapi adalah daun srikaya. Ekstrak daun srikaya pernah dilaporkan dapat menjadi terapi untuk penyakit jantung, diabetes, kanker, antibakteri, antijamur dan antioksidan. Infusa daun srikaya dianggap efektif dalam kasus prolapsus ani. Daun srikaya juga bisa digunakan sebagai pengusir hama, bijinya bisa digunakan untuk racun ikan, insektisida dan terapi cacing pada luka ternak [9] [10].

Penelitian ekstrak daun srikaya sudah banyak dilakukan dalam bidang kesehatan, maupun biomedis dan toksikologi. Tulisan ini bertujuan untuk mengumpulkan atau meninjau hasil-hasil penelitian tentang manfaat dan potensi daun srikaya sebagai anti kanker.

## 2. Materi dan Metode

Tulisan ini merupakan studi Pustaka mengenai potensi daun srikaya sebagai salah satu pilihan untuk terapi anti kanker. Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui internet dengan menggunakan peramban *Google Scholar*, *Scopus*, *PubMed*, *Sciencedirect* dan *SpringerLink*. Pencarian kepustakaan dilakukan dari Bulan November 2022, menggunakan kata kunci daun srikaya, *Annona squamosa* dan kanker, baik dalam Bahasa Indonesia dan Inggris. Kriteria inklusi adalah semua artikel dan teks mengenai penelitian daun dan biji srikaya dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2012-2022). Dari hasil penelusuran terpilih 33 artikel mengenai penelitian daun srikaya sebagai terapi kanker dan juga penggunaan daun srikaya secara umum.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1. Tanaman srikaya

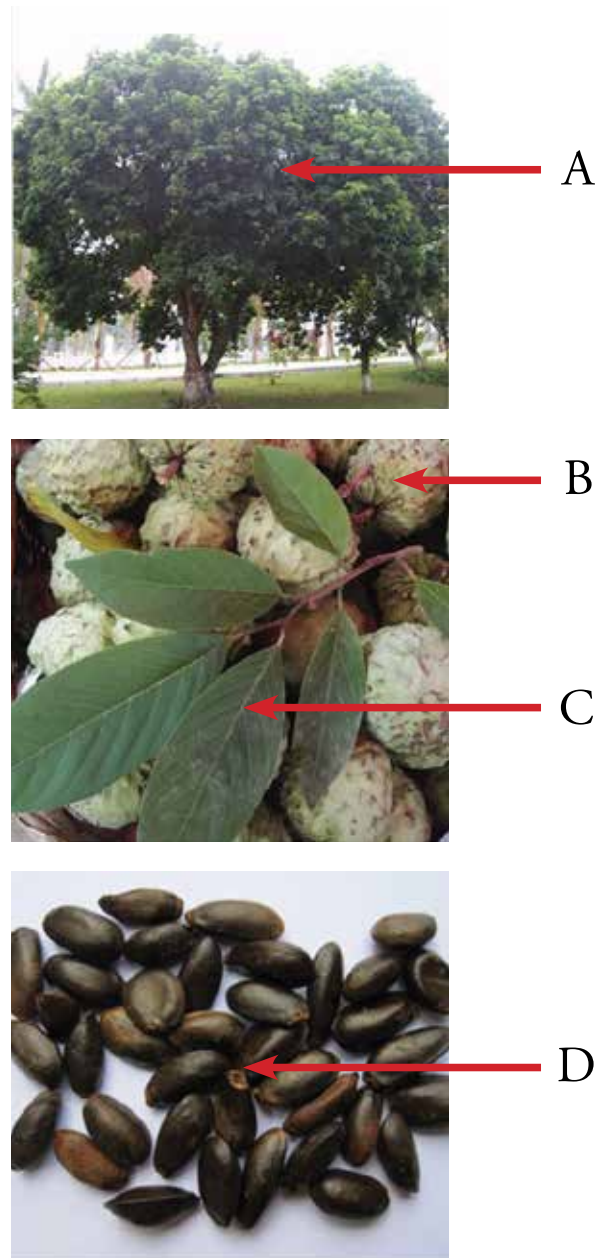
Tanaman Srikaya memiliki ciri-ciri morfologi batang yang gilik, percabangan simpodial, ujung rebah, dan kulit batang berwarna coklat

muda. Daun tanaman Srikaya berupa daun tunggal berseling, helaiannya berbentuk elips memanjang sampai bentuk lanset, berujung tumpul sampai meruncing pendek. Panjang daun berkisar antara 6-17 cm, lebar 2,5-7,5 cm dengan tepi daun rata, gundul, daunnya berwarna hijau mengkilat. Bunga tanaman Srikaya adalah bunga tunggal, dalam berkas, letak bunga 1-2 berhadapan atau di samping daun. Daun kelopak bunga tanaman Srikaya berbentuk segitiga dan sewaktu kuncup bersambung seperti katup berukuran kecil. Daun mahkota berbentuk segitiga, yang terluar berdaging tebal, panjang daun mahkota berkisar antara 2-2,5 cm, berwarna putih kekuningan dengan pangkal yang berongga berubah ungu, daun mahkota yang terdalam sangat kecil atau mereduksi. Buah Srikaya tumbuh secara majemuk membentuk agregat, buahnya berbentuk bulat membengkok di ujung, dengan garis tengah 5-10 cm, permukaannya berduri, berilin, dan bagian buah dengan ujung melengkung pada waktu masak, sedikit atau banyak melepaskan diri satu dengan yang lain, daging buah Srikaya berwarna putih keabu-abuan. Biji Srikaya dalam satu buah agregat banyak, biji buah yang masak berwarna hitam mengkilat [11]. Pohon, buah, daun dan biji srikaya dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Tanaman Srikaya mempunyai bermacam-macam julukan di berbagai daerah. Masyarakat Aceh menyebut tanaman ini dengan delima bintang atau serba bintang, orang Melayu menyebutnya delima srikaya, atau serikaya di Lampung, dan sarikaya di Sunda. Tanaman Srikaya di Jawa sering disebut sebagai serkaya atau surikaya, dan sarkaya, serekaya, sirikaya di Madura, Gorontalo, dan Buru. Masyarakat Timor menyebutnya ata, sedangkan di Bali disebut sirkaya, di Sumbawa disebut srikaya kebo, dan nagametawata di Sumba. Masyarakat Bima menyebut tanaman Srikaya sebagai garoso, dan disebut atis di daerah Sulawesi Utara, Ternate, dan Tidore, sedangkan di Halmahera tanaman Srikaya disebut atisi dan hirikaya [12][13].

Tanaman srikaya (*Annona squamosa*) dikenal oleh masyarakat Alor Utara di Nusa Tenggara Timur sebagai tanaman obat tradisional untuk mengobati berbagai penyakit. Bagian daun dari tumbuhan ini digunakan untuk mengatasi batuk, rematik, gangguan pencernaan (diare, disentri, perut kembung, penyakit kulit (borok, bisul, kudis), menambah stamina, serta pereda demam. Daun

srikaya mengandung tanin, fenolik, polifenol, glikosida, saponin, karbohidrat, protein, protein, fitosterol, asam amino, alkaloid, dan flavanoid [15].



**Gambar 1.** *Annona squamosa*; A: Pohon; B: Buah ; C: Daun; D: Biji [14].

### 3.2. Senyawa aktif srikaya

Evaluasi fitokimia pada daun dan biji srikaya telah banyak dilakukan. Senyawa aktif yang biasa digunakan sebagai indikator keberhasilan terapi menggunakan daun srikaya adalah, diterpene (DITs), alkaloid (ALKs), annonaceous acetogenins (ACGs), cyclopeptides (CPs) dan *essential oil*. DITs tersebar hamper di semua bagian dari tanaman

srikaya. Beberapa diantaranya menunjukkan aktivitas anti kanker untuk paru-paru dan ovarium. ALKs adalah kelas senyawa yang dilaporkan yang dimiliki oleh tanaman srikaya, namun hanya ada 19 alkaloid yang berhasil diisolasi. ALKs paling banyak ditemukan pada daun dan batang adalah ALKs aporfin yang dianggap sebagai konstituen bioaktif dengan aktivitas anti-hipertensi, anti-spasmodik, anti-histaminik, anti-kanker dan untuk dilatasi bronkus [16]. ACGs juga merupakan salah satu kandungan yang ditemukan di seluruh bagian tanaman srikaya. ACGs merupakan senyawa khusus yang berhasil dari golongan Annonaceae. Banyak aktivitas biologis telah dilaporkan termasuk aktivitas antiparasit dan fungisida. ACGs dilaporkan sebagai anti-kanker dengan menghambat kompleks mitokondria 1 (NADH oksidoreduktase) [17]. CPs atau peptide siklik juga tersebar di seluruh bagian tanaman srikaya yang merupakan struktur yang sederhana namun stabil. CPs banyak dilaporkan sebagai insektisida anti-kanker, anti-diabetes, anti-oksidan, anti-lipidimik dan anti-inflamasi [18]. *Essential oil* yang berhasil diidentifikasi menggunakan analisis GC-MS pada tanaman srikaya diantaranya  $\beta$ -caryophyllene, (E)-caryophyllene, germacrene-D, bicyclo-germacrene, caryophyllene oxide, kaur-16-ene, bisabolene, dan 1H-cyclopop(e)azulene. Sebagian penelitian lainnya juga ditemukan monoterpenes, termasuk pipene, sabinene dan limonene [19].

### 3.3. Srikaya sebagai antikanker

Penelitian terhadap potensi daun dan biji srikaya dapat dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Ekstraksi daun dan biji srikaya (*Annona squamosa L.*) dilaporkan memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, tannin, dan saponin. Kandungan alkaloid diketahui berpotensi sebagai agen antikanker dengan menghambat proliferasi (antiproliferatif) dan menginduksi proses apoptosis dari sel kanker. Flavonoid berperan dalam inaktivasi karsinogen, antiproliferasi, penghambatan siklus sel, induksi apoptosis dan diferensiasi, inhibisi angiogenesis. Tanin berfungsi untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Saponin diketahui berkhasiat sebagai antitumor dan menghambat pertumbuhan kanker [20][21].

Secara *in vitro* beberapa penelitian antikanker terakit daun srikaya telah dilakukan, diantaranya

nanopartikel kitosan-ekstrak daun srikaya yang diujikan pada sel WiDr (kanker kolon) dan sel HeLa menunjukkan peningkatkan ekspresi caspase-3, dan menghambat siklus sel pada fase G2/M serta menginduksi apoptosis [22][23]. Nanopartikel ekstrak daun srikaya juga dilaporkan memiliki selektivitas pada sel HEK-293, sel HeLa dan sel MCF-7 [24][25]. Ekstrak daun srikaya juga dapat mengurangi pertumbuhan sel tumor melanoma pada *swiss albino mice* [26].

Secara *in vitro* ekstrak ethanol biji srikaya juga dilaporkan mempunyai efek sitotoksitas yang tinggi pada sel MCF-7, A-549, K-526, KB, serta menurunkan pertumbuhan dari *dalton's lymphoma ascites* dan *ehrllich ascites carcinoma* [27]. Secara *in vivo* biji srikaya juga dapat menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria pada sel kanker hati [28].

Senyawa squamotin A-D, annosquatin IV-V, muricin O dan squamosten B adalah senyawa golongan acitegenin yang baru berhasil diisolasi dan biji srikaya dan dilaporkan dapat digunakan sebagai antikanker. Senyawa dieporeticenin B dan squamocin P serta annosquatin III dilaporkan mempunyai efek antikanker lebih baik dari pada menggunakan cisplatin sebagai salah satu obat antikanker yang ada dipasaran [29]. Empat acetogenin dari biji srikaya yang diisolasi pada tahun 2016 adalah, squamocin-I, II, III dan squamoxinone D. Dari empat senyawa ini telah dilaporkan bahwa squamocin III sangat selektif terhadap sel H460 dan squamocin I menunjukkan potensi hasil sebagai antikanker yang dapat dikembangkan [30]. Beberapa referensi daun dan biji srikaya sebagai antikanker dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Daun dan biji srikaya sebagai antikanker

Bagian	Subjek penelitian	Mode aksi	Ref.
Daun	WiDr	Meningkatkan ekspresi caspase-3	[22]
		Menghambat siklus sel fase G2/M	
	HeLa	Menginduksi apoptosis	[23]
		Meningkatkan ekspresi caspase-3	
MCF-7	Menginduksi apoptosis	[24]	
HEK-293, HeLa	Menginduksi apoptosis	[25]	

Bagian	Subjek penelitian	Mode aksi	Ref.
Biji	MCF-7	Melakukan aktivitas penghambatan induksi sel Efek sitotoksik yang tinggi	[29]
	A-549	Efek sitotoksik yang tinggi	[31]
	SMMC 7721, BEL 7402, BGC 803, H460	Efek sitotoksik yang tinggi	[32]
	H22	Menghambat jalur IL-6/ Jak/ Stat 3	[33]

#### 4. Kesimpulan

Srikaya (*Annona squamosa*) adalah tanaman yang mengandung bahan bioaktif yang potensial sebagai antikanker seperti diterpene, alkaloid, acetogenin, siklopeptida, minyak esensial, flavonoid, tannin, dan saponin. Daun dan biji srikaya terbukti memiliki aktivitas antikanker. Studi lebih lanjut tentang mekanisme aktivitas antikanker terhadap setiap senyawa yang berperan sebagai antikanker sangat penting dilakukan agar dapat dijadikan sebagai referensi yang utuh dalam penerapan ilmu farmasi, biomedis ataupun pertanian.

#### Ucapan Terima kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University atas referensi ilmiah yang disediakan.

#### Daftar Rujukan

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. & Jemal, A. (2021). Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J. Clin.*, 71(1), 7-33.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray F. (2023). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 71(3), 209-249.
- [3] Bray, F., Ferlay J., Soerjomataram, I, Siegel, R.I., Torre, L.A. & Jemal, A. (2018). Global cancer statistic 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 68(6), 394-424.
- [4] Delon, C., Brown, K.F., Payne, N.W.S., Kotrotsios, Y., Vernon, S. & Shelton, J. (2022). Differences in cancer incidence by broad ethnic group in England, 2013-2017. *British Journal of Cancer*, 126, 1765-1773.
- [5] Sulistyoningrum, E., Rachmani, E.P.N., Baroroh, H.N. & 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.
- [6] Kennedy, L.B. & Salama, A.K.S. (2020). A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J. Clin.*, 70(2),86-104.
- [7] Drasar, P.B. & Khripach, V.A. (2019). Growing importance of natural products research. *Molecules*, 25(1), 6.
- [8] Batubara, I. & Prastya, M.E. (2020). Potential use of Indonesian medicinal plants for cosmetics and oral health: a review. *Jurnal Kimia Valensi*, 6(1), 120-134.
- [9] Ma, C., Chen, Y., Chen, J., Li, X. & Chen, Y. (2017). A review on *Annona squamosa* L.: phytochemicals and biological activities. *Am. J. Chin. Med.*, 45(5), 933-964.
- [10] Abd-Elghany, A.A., Ahmed, S.M., Masoud, M.A., Atia, T., Waggiallah, H.A., El-Sakhawy, M.A. & Mohamad E.A. (2022). *Annona squamosa* L. extract-loaded noisome and its anti-ehrlich ascites' carcinoma activity. *ACS Omega*, 7(43), 38436-38447.
- [11] Kumar, M., Changan, S., Tomar, M., Prajapati, U., Saurabh, V., Hasan, M., Sasi, M., Maheswari, C., Singh, S., Dhupal, S., Radha, Takur, M., Punia, S., Satankar, V., Amarowicz, R. & Mekhemar, M. (2021). Custard apple (*Annona squamosa* L.) leaves: nutritional, composition, phytochemical profile, and health-promoting biological activities. *Biomolecules*, 11, 614.
- [12] Kusumardiyani, S., Wandasari, F. & Wirasutisna, K.R. 2012. Telaah fitokimia daun srikaya (*Annona squamosa* L.) yang berasal dari dua lokasi tumbuh. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(1), 9-13.
- [13] Taufika, R., Nugroho, S.A. & Nuraisyah, A. (2021). Efektivitas campuran ekstrak daun srikaya (*Annona squamosa* L.) dan rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) pada mortalitas larva spodoptera litura F. (Lepidoptera: Nuctuidae). *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia*, 26(1), 32-41.
- [14] Devar, A. & Joseph, S.M. (2021). Anticancer potential of *Annona* genus: a detailed review. *Journal of the Indian Chemical Society*, 98, 100231.
- [15] Tansil, A.Y.M., Nangoy, E., Posangi, J., Bara, R.A. (2016). Uji daya hambat ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa*) terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 4(2).
- [16] Sun, L.R., Zhu, H., Gan, L.S., Mo, J.X., Fenf, F. & Zhou, C.X. (2012). Constituents from the bark of *Annona squamosa* and their anti-tumor activity. *China J. Chin. Mater. Med.*, 37, 2100-2104.

- [17] Pedro, N., Cautain, B., Melguizo, A., Vicente, F., Genilloud, O., Pelaez, F. & Tormo, J.R. (2013). Mitochondrial complex I inhibitors acetogenins, induce HepG2 cell death through the induction of the complete apoptotic mitochondrial pathway. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 45(1-2), 153-164.
- [18] Ramadhani, D., Maharani, R., Gazzali, A.M. & Muchtaridi, M. (2022). Cyclic peptides for the treatment of cancers: a review. *Molecules*, 27(14),4428.
- [19] Meira, C.S., Guimaraes, T.S., da Silva, T.B., Menezes, L.R., Costa, E.V. & Soares, M.B. (2015). Chemical composition of essential oil from *Annona vepretorum* Mart. and *Annona squamosa* L. (Annonaceae) leaves and their antimalaria and trypanocidal activities. *J. Essent. Oil Res.*, 27,160-168.
- [20] Reddy, C.R., Reddy, M.D. & Dilipkumar, U. (2014). Total synthesis of a pyrrole lactone alkaloid, longanlactine. *European J. Org. Chem.*, 2014(28), 1183-1189.
- [21] Safira, A., Widayani, P., An-Najaaty, D., Rani, C.A.M., Septiani, M., Putra, Y.A.S., Solikhah, T.I., KHairullah, A.R. & Raharjo, H.M. (2022). A review of an important plants: *Annona squamosa* leaf. *Pharmacogn J.* 14(2), 456-463.
- [22] Fadholly, A., Proboningrat A., Iskandar, R.P.D., Rantam, F.A. & Sudjarwo, S.A. (2018). In vitro anticancer activity *Annona squamosa* extract nanoparticle on WiDr cells. *J. Adv. Pharm. Technol. Researcb*, 10, 149-154
- [23] Fadholly, A., Ansori, A.N.M., Proboningrat, A., Nugraha, A.P., Iskandar, R.P.D., Rantam, F.A. & Sudjarwo, S.A. (2019). Apoptosis of HeLa cells via caspase-3 expression induced by chitosan-based nanoparticles of *Annona squamosa* leaf extract: in vitro study. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 54(2), 416-421.
- [24] Vivek R., Thangnam, R., Muthuchelian, K., Gunasekaran, P., Kaveri & Kannan, S. (2012). Green biosynthesis of silver nanoparticles from *Annona squamosa* leaf extract and its in vitro cytotoxic effect on MCF-7 cell. *Process Biochem.*, 47, 2405-2410.
- [25] Ruddaraju, L.K., Vijaykumar, P.P.N., Pammi, S.V.M., Swamy, P.V. & Murthy, K.V.R. (2019). Synergetic antibacterial and anticarcinogenic effects of *Annona squamosa* leaf extract mediated silver nanoparticles. *Mater. Sci. Semicond. Process.*, 100, 301-309.
- [26] Agrawal, R.C., Snehal, S. & Maheshwari, S.K. (2018). Chemopreventive potential of *Annona squamosa* leaves extract in swiss albino mice. *Int. J. Mod. Biol. Res.*, 1, 1-8.
- [27] Vikas, B., Anil, S. & Remani, P. (2019). Cytotoxicity profiling of *Annona squamosa* on MCF-7 cell-line. *J. Pharmacogn. Phytotherapy*, 8, 147-154.
- [28] Chen, Y., Chen, J.W., Zhau, J.H., Wang, Y., Wang, S.L. & Li, X. (2013). Antitumor activity and toxicity relationship of annonaceous acetogenins. *Food Chem. Toxicol.* 58, 394-400.
- [29] Ma, C, Wang, Q., Shi, Y., Li, Y., Wang X., Li, X., Chen, Y. & Chen, J. (2017). Three new antitumor annonaceous acetogenins from seeds of *Annona squamosa*. *Nat. Prod. Res.*, 31, 2085-2090.
- [30] Al-Ghazali, A.M. (2019). Anti-cancer activity of new benzyl isoquinoline alkaloid from Saudi plant *Annona squamosa*. *BMC Chem.*, 13.
- [31] Chen, Y., Chen, J.W., Wang, Y., Xu, S.S. & Li, X. (2012) Six cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* seeds. *Food Chem.*, 135, 960-966.
- [32] Miao, Y., Xu, X., Yuan, F., Shi, Y., Chen, Y., Chen, J. & Li, X. Four cytotoxic annonaceous acetogenins from seeds of *Annona squamosa*. *Nat. Prod. Res.*, 30, 1273-1279.
- [33] Chen, Y., Shiy, Y., Ma, C., Wang, X., Li, Y., Miao, Y., Chen, J. & Li, X. (2016). Antitumor activity of *Annona squamosa* seed oil. *J. Ethnopharmacol.*, 193, 362-267.