



## Review

## Senyawa Golongan Limonoid dari Tanaman Genus *Chisocheton* dan Aktivitas Antikankernya

Ghina Uli Felicia Tambunan, Nurlelasari Nurlelasari, dan Shabarni Gaffar\*

Program Studi Magister Ilmu Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran, Jatinangor 45363, Sumedang, Indonesia

\*Corresponding author: [shabarni.gaffar@unpad.ac.id](mailto:shabarni.gaffar@unpad.ac.id)

DOI: 10.20961/alchemy.17.1.41279.10-26

Received 22 April 2020, Accepted 01 July 2020, Published 08 March 2021

### Kata kunci:

antikanker;  
*chisocheton*;  
limonoid.

**ABSTRAK.** Indonesia merupakan negara yang kaya akan keanekaragaman hayati. Terdapat banyak tanaman yang mengandung senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas biologi sehingga berpotensi untuk digunakan sebagai obat, salah satunya adalah genus *Chisocheton*. Tanaman genus *Chisocheton* sudah banyak dilaporkan mengandung senyawa triterpenoid, seskuiterpenoid, limonoid, steroid, dan fenol. Limonoid merupakan turunan triterpenoid yang paling banyak ditemukan pada tanaman genus *Chisocheton*. Lebih dari tiga puluh senyawa golongan limonoid telah diuji aktivitas antikankernya terhadap beberapa jenis sel kanker manusia, seperti sel kanker payudara, mulut, paru-paru, leukemia, serviks, dan hati. Beberapa senyawa limonid tersebut diketahui memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi dengan kisaran nilai  $IC_{50}$  1,67 – 50,27  $\mu\text{g/mL}$ . Review ini memaparkan beberapa senyawa limonoid yang diisolasi dari genus *Chisocheton*, aktivitas sitotoksiknya terhadap sel-sel kanker manusia, serta hubungan struktur dan aktifitas biologisnya (SAR = *Structure Activity Relationship*). Selain itu beberapa penelitian juga sudah melakukan penelitian lebih lanjut seperti pengujian induksi apoptosis dan penentuan tingkat ekspresi gen-gen yang berhubungan dengan apoptosis. Penelitian-penelitian yang dilakukan ini mengarah pada pencarian senyawa baru yang dapat digunakan sebagai *lead compound* untuk mendapatkan obat antikanker yang efektif.

### Keywords:

anticancer;  
*chisocheton*;  
limonoid.

**ABSTRACT.** Limonoid Compounds from Genus *Chisocheton* Plant and Its Anticancer Activity. Indonesia is a country with a large biodiversity. There are many plants contain secondary metabolite compounds with biological activity, such as *Chisocheton* genus. The *Chisocheton* is reported as plant with triterpenoids, sesquiterpenoids, limonoids, steroids and phenols content. Limonoids are the derivative of triterpenoid which mostly found in *Chisocheton* genus. More than thirty limonoids have been studied for their anticancer activity against several types of human cancer cells, such as breast, mouth, lung, leukemia, cervical, and liver cancer cells. Some of these limonoids are known to have high cytotoxic activity with the  $IC_{50}$  values of 1.67 – 50.27  $\mu\text{g/mL}$ . This review discusses many kind of limonoid compounds isolated from *Chisocheton*, their cytotoxic activity against human cancer cells, and their structural activity relationship (SAR) study. This review also discusses some research result for further studies of *Chisocheton* whether in the mechanism of apoptosis induction and also the determination genes level expression or proteins associated with the apoptosis. This review reveals the important of the study to find a new compounds for an effective anticancer drug.

### ISI

PENDAHULUAN .....	11
SENYAWA LIMONOID DARI TUMBUHAN <i>CHISOCHETON</i> .....	11
Klasifikasi Limonoid .....	13
ANTIKANKER SENYAWA LIMONOID.....	16
<i>Chisocheton siamensis</i> .....	16
<i>Chisocheton ceramicus</i> .....	17
<i>Chisocheton erythrocarpus</i> .....	18
<i>Chisocheton pentandrus</i> .....	20
<i>Chisocheton macrophyllus</i> .....	21
KESIMPULAN .....	22

## PENDAHULUAN

Negara Indonesia yang berada di daerah tropis, kaya akan keanekaragaman hayati, dan memiliki potensi tanaman obat kedua terbesar di dunia setelah Brazil (Salim *and* Munadi, 2017; Jumiarni *and* Komalasari, 2017). Sekitar 40.000 jenis tanaman obat sudah ditemukan di dunia, 30.000 di antaranya berada di Indonesia. Tanaman obat merupakan jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai obat, bahan atau ramuan obat-obatan (Salim *and* Munadi, 2017). Bagian tanaman yang biasanya digunakan untuk dijadikan obat adalah rimpang, akar, kulit, buah, bunga, biji, daun, dan batang (Witantri *et al.*, 2015). Keanekaragaman tanaman merupakan sumber yang sangat potensial untuk memperoleh bahan alam atau senyawa kimia yang memiliki aktivitas biologis, seperti antikanker, antioksidan, dan anti-inflamasi (Kalonio *et al.*, 2017; Salim *and* Munadi, 2017).

Tanaman pada umumnya mengandung senyawa metabolit sekunder yang dapat digunakan sebagai *lead compounds* dalam penemuan dan pengembangan obat-obat baru. Tanaman obat telah digunakan sejak zaman dahulu untuk pengobatan berbagai macam penyakit termasuk kanker. Sekitar 25% obat yang berasal dari tanaman telah digunakan secara klinis. Lebih dari 60% obat dengan aktivitas antikanker berasal dari tanaman (Shin *et al.*, 2018). Metabolit sekunder yang dapat digunakan sebagai obat kanker adalah yang bersifat membunuh sel kanker namun tidak bersifat toksik terhadap sel normal (Seca *and* Pinto, 2018). Sejumlah senyawa metabolit sekunder dari tanaman telah dilaporkan memiliki aktivitas antikanker yang beragam, seperti menghambat proliferasi, menginduksi kematian sel terprogram (apoptosis), menghambat siklus sel, menghambat migrasi dan invasi, menghambat angiogenesis, menghambat metastatis (Shin *et al.*, 2018), serta bersifat antioksidan (Liou *and* Storz, 2010).

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan adanya pertumbuhan sel tidak terkontrol diikuti oleh invasi sel kanker ke jaringan sekitarnya dan bermetastatis ke bagian tubuh lainnya (Atun *and* Arianingrum, 2015). Kanker merupakan penyebab kematian terbesar kedua di dunia setelah penyakit kardiovaskular (Song *et al.*, 2014). Selain itu, 70% kematian akibat kanker terjadi di negara-negara dengan ekonomi rendah dan menengah (Venkata *et al.*, 2019). Ada beberapa usaha yang bisa dilakukan untuk melawan kanker, yaitu dengan operasi, radiasi, monoklonal antibodi, dan kemoterapi (Aslam *et al.*, 2014). Sejumlah obat kemoterapi sudah digunakan untuk mengobati kanker, namun obat-obat tersebut pada umumnya belum efektif karena memiliki efek samping terhadap jaringan tubuh lainnya sehingga mengakibatkan masalah kesehatan lainnya. Oleh karena itu, pencarian obat kemoterapi yang spesifik masih perlu dilakukan (Seca *and* Pinto, 2018).

Salah satu kelompok tanaman yang memiliki potensi mengandung senyawa obat antikanker adalah tanaman famili *Meliaceae* yang dapat ditemukan di daerah tropis dan subtropis (Senthil *and* Nathan, 2013). Tanaman famili *Meliaceae* mengandung senyawa metabolit sekunder utama, yaitu terpenoid, limonoid, alkaloid, flavonoid, dan fenol yang memiliki aktivitas biologis, seperti antikanker, antibakteri, antifungi, antimalaria, dan antivirus (Yadav *et al.*, 2015; Senthil *and* Nathan, 2013). Genus *Chisocheton* merupakan genus terbanyak kedua dari famili *Meliaceae* yang terdiri dari 50 spesies yang tersebar di India, Vietnam, Myanmar, Brunei, Filipina, Cina, Thailand, Indonesia, Malaysia, dan Papua Nugini. Genus *Chisocheton* diketahui mengandung senyawa-senyawa limonoid, tirukanan, damaran, lupan, oleanan, steroid, seskiterpen, antrakuinon, alkaloid, kumarin, dan fenolik sederhana (Shilpi *et al.*, 2016), serta aktivitas biologis seperti antikanker (Katja *et al.*, 2017; Phongmaykin *et al.*, 2008; Nurlelasari *et al.*, 2014), antiplasmodial (Mohamad *et al.*, 2009), antimikroba (Phongmaykin *et al.*, 2008), menginduksi apoptosis (Tasyriq *et al.*, 2012), antivirus (Inada *et al.*, 1993), dan anti-inflamasi (Yang *et al.*, 2011; Chan *et al.*, 2012).

Limonoid merupakan senyawa turunan triterpenoid yang teroksidasi (Zhang *and* Xu, 2017) dan kehilangan empat atom karbon terminal pada rantai samping sehingga terbentuk cincin furan (Chen *et al.*, 2018). Senyawa ini banyak ditemukan pada genus *Chisocheton* dengan aktivitas biologis, seperti antikanker (Nurlelasari *et al.*, 2017), antimalaria (Nurlelasari *et al.*, 2016), anti-inflamasi (Hoai *et al.*, 2018), anti-obesitas (Wong *et al.*, 2014), insektisida (Chong *et al.*, 2019), antijamur (Bordoloi *et al.*, 1993), dan anti-plasmodial (Mohamad *et al.*, 2009).

## SENYAWA LIMONOID DARI TUMBUHAN *CHISOCHETON*

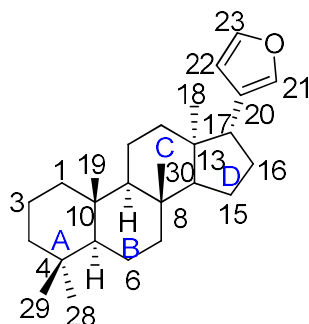
Tanaman *Meliaceae* terdiri dari 50 genus dan 575 spesies yang tersebar luas di berbagai habitat (hutan hujan, rawa bakau, sampai semi gurun) (Yadav *et al.*, 2015). Tanaman ini tersebar di wilayah tropis meliputi Indonesia, Malaysia, Brunei, Papua Nugini, Filipina, dan Vietnam. *Meliaceae* merupakan pohon kanopi besar dengan tinggi mencapai 30 m dan diameter batang 40 cm (Piow, 2012). Tanaman ini juga memiliki daun majemuk, saling berhadapan, berbentuk lonjong dan melengkung, tepinya bergerigi, ujungnya runcing, tulangnyanya menyirip,

panjangnya sekitar 5 – 7 cm, lebarnya 3 – 4 cm, dan warnanya hijau. Selain itu, tumbuhan ini memiliki bunga majemuk, berkelamin dua, panjangnya 8 – 15 cm, mahkotanya halus, dan berwarna putih (Nugroho *et al.*, 1999).

Tanaman *Meliaceae* telah dilaporkan memiliki aktivitas biologi, seperti antibakteri, antijamur, antimalaria, antikanker, dan antivirus (Piow, 2012). Senyawa limonoid diketahui sebagai senyawa yang paling banyak ditemukan pada tanaman *Meliaceae* (Maneerat *et al.*, 2008). Tanaman *Meliaceae* ini telah digunakan sebagai obat tradisional untuk beberapa penyakit di antaranya diabetes, malaria, hati, dan kanker (Tasyriq *et al.*, 2012).

Genus *Chisocheton* dari keluarga *Meliaceae* pada mulanya digunakan dalam pengobatan tradisional untuk beberapa penyakit, seperti sakit perut, sakit punggung, demam, rematik, dan malaria (Shilpi *et al.*, 2016). Saat ini genus *Chisocheton* menjadi fokus para ilmuwan bahan alam dalam melakukan *screening* bioaktivitas dan studi fitokimia untuk mendapatkan senyawa baru yang memiliki aktivitas biologis (Shilpi *et al.*, 2016). Senyawa-senyawa yang berhasil diisolasi dari genus *Chisocheton* memiliki aktivitas biologis, seperti antikanker (disobinol, disobinin, nimonol, dan 7 $\alpha$ -hidroksineotrisilenon) (Nurlelarsari *et al.*, 2017), antimalaria (disobinin) (Nurlelarsari *et al.*, 2016), anti-inflamasi (Hoai *et al.*, 2018), anti-obesitas (ceramicin B) (Wong *et al.*, 2014), insektisida (14-deoxy- $\Delta$ 1415-xyloccensin K dan 14-deoxyxyloccensin K) (Chong *et al.*, 2019), antijamur (1,2-dihidro-6 $\alpha$ -asetoksiazadiron) (Bordoloi *et al.*, 1993), dan anti-plasmodial (ceramicin B-D) (Mohamad *et al.*, 2009). Sekitar 130 senyawa dari 11 spesies telah terisolasi, yaitu dari spesies *C. ceramicus*, *C. paniculatus*, *C. erythrocarpus*, *C. polyandrus*, *C. cumingianus*, *C. tomentosus*, *C. siamensis*, *C. penduliflorus*, *C. weinlandii*, *C. microcarpus*, dan *C. macrophyllus*. Senyawa-senyawa yang banyak diisolasi, yaitu limonoid, protolimonoid, dan triterpenoid (Hoai *et al.*, 2018).

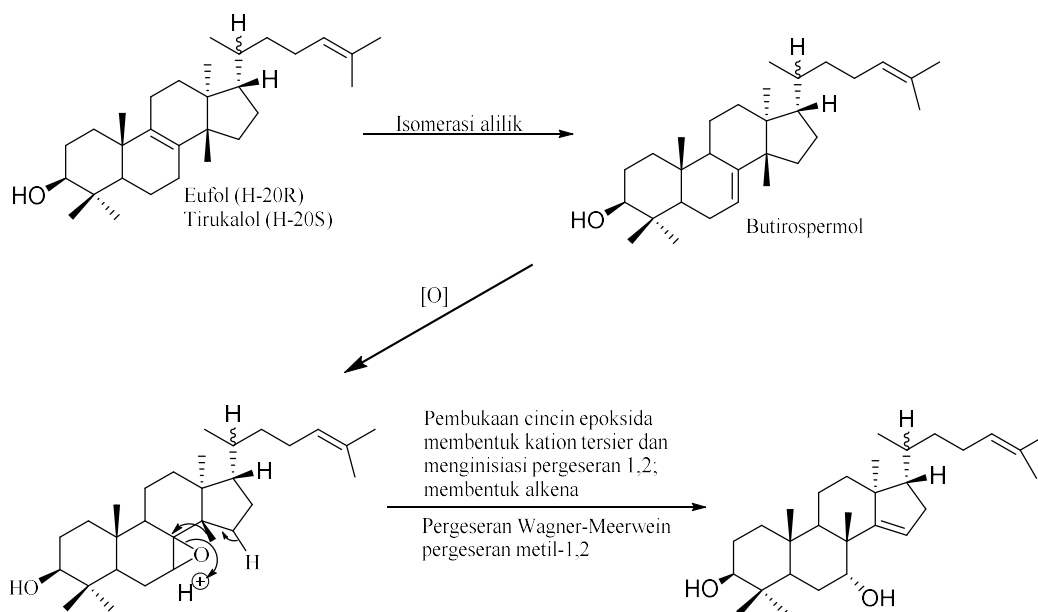
Limonoid merupakan salah satu kelompok senyawa bahan alam yang paling penting dari kelas triterpenoid (Venkata *et al.*, 2019). Limonoid (Gambar 1) memiliki kerangka dasar 4,4,8-trimetil-17-furanisteroid, dan kehilangan empat atom karbon terminal pada rantai samping dan mengalami siklisasi sehingga terbentuk cincin 17 $\beta$ -furan, oleh karena itu limonoid juga dikenal sebagai tetranortriterpenoid (Tan and Luo, 2011). Limonoid paling banyak ditemukan pada tanaman famili *Meliaceae* dan *Rutaceae*, sedangkan pada *Cneoraceae* dan *Simaroubaceae* jarang ditemukan (Tundis *et al.*, 2013).



**Gambar 1.** Struktur dasar limonoid (Ponnusamy *et al.*, 2015).

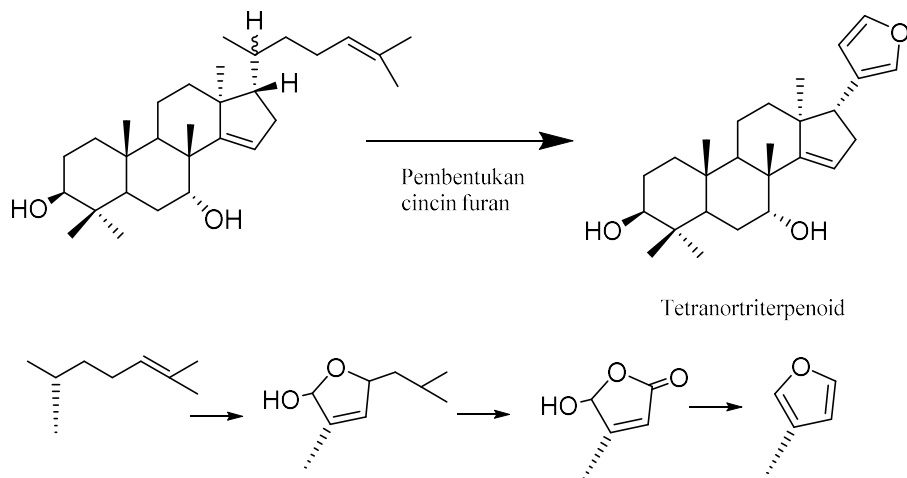
Biosintesis limonoid (Gambar 2a) memiliki jalur yang sama dengan biosintesis triterpenoid yang terdiri atas enam unit isoprena. Kation damarenil yang dihasilkan dari prekursor dimetilalil pirofosfat (DMAP) dapat mengalami pergeseran Wagner-Meerwein 1,2-hidrida dan 1,2-metida yang diakhiri dengan hilangnya proton membentuk kerangka eufol, dilanjutkan dengan penataan ulang hidrida menghasilkan kerangka eufan/tirukalan. Eufan dapat mengalami epoksidasi membentuk 7,8-epoksi eufan yang selanjutnya mengalami pergeseran metida dan oksidasi rantai samping apotirukalol yang merupakan golongan protolimonoid (Fang *et al.*, 2011; Dewick, 2009).

Biosintesis limonoid secara garis besar meliputi tiga langkah, yaitu (1) epokdasi prekursor, menghasilkan ion tetrasiklik; (2) degradasi oksidatif pada C-17 yang menyebabkan hilangnya empat atom karbon dan pembentukan cincin furan tersubstitusi- $\beta$ ; (3) oksidasi lebih lanjut dan penataan ulang kerangka menghasilkan senyawa-senyawa limonoid yang memiliki struktur dan aktivitas biologis berbeda-beda (Li *et al.*, 2016). Sampai saat ini, sekitar 1300 limonoid dengan lebih dari 35 kerangka struktural yang beragam telah dilaporkan. Aktivitas antikanker limonoid terhadap sel-sel leukemia ditemukan pada tahun 1983, kemudian sejumlah limonoid baru ditemukan dan diuji aktivitas sitotoksiknya (Venkata *et al.*, 2019).



**Gambar 2a.** Jalur biosintesis kerangka limonoid (Champagne *et al.*, 1992; Kipassa, 2008).

Selanjutnya pada Gambar 2b terjadi reaksi bertahap berupa penghilangan empat karbon terminal yaitu C-24, C-25, C-26 dan C-27 serta reaksi eliminasi membentuk cincin furan yang kemudian membentuk kerangka dasar senyawa golongan limonoid berupa 4,4,8-trimetil-17-furanilsteroid (Fang *et al.*, 2011; Dewick, 2009).



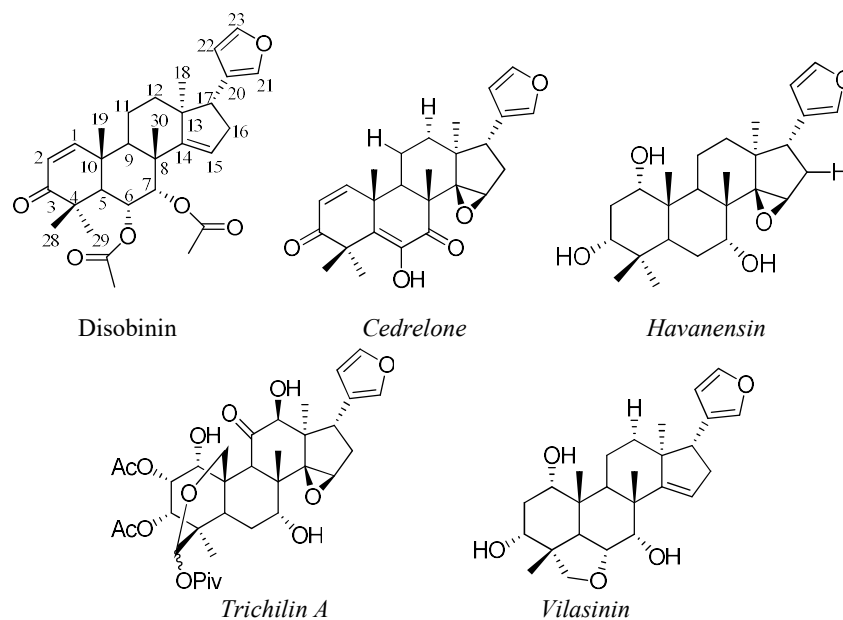
**Gambar 2b.** Lanjutan jalur biosintesis kerangka limonoid (Champagne *et al.*, 1992; Kipassa, 2008).

### Klasifikasi Limonoid

Berdasarkan strukturnya, limonoid diklasifikasikan menjadi empat golongan, yaitu *Ring Intact Limonoid*, *Ring-seco Limonoid*, *Rearranged Limonoid* dan *Limonoids Derivatives* (Tan and Luo, 2011).

### *Ring Intact Limonoid*

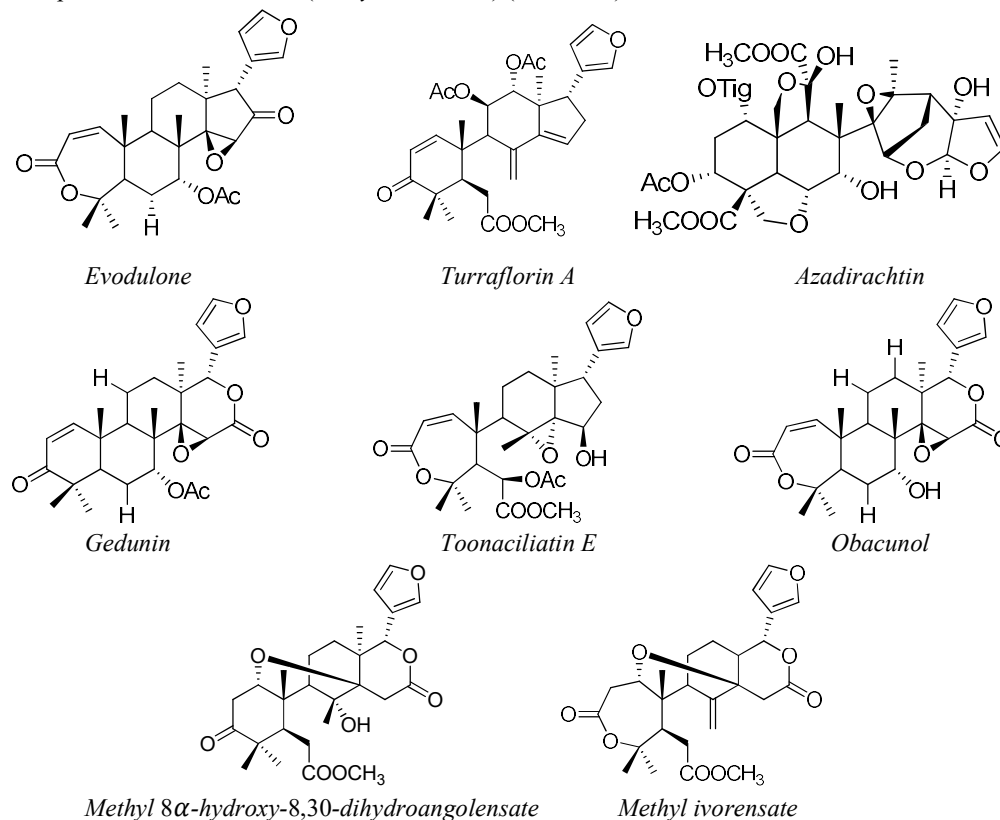
*Ring Intact Limonoid* terdiri dari azadiron (nimonol, disobinin, azadiradion), *cedrelone* (*cedrelone*, antotekol, hirtin), *havanensin* (trifolin, *havanensin*, kayanton), *trichilin* (*trichilin* A-L), *vilasinin* (*vilasinin*, ceramicin) (Gambar 3).



**Gambar 3.** Contoh senyawa-senyawa limonoid golongan *ring intact limonoid* (Tan and Luo, 2011).

### **Ring-seco Limonoid**

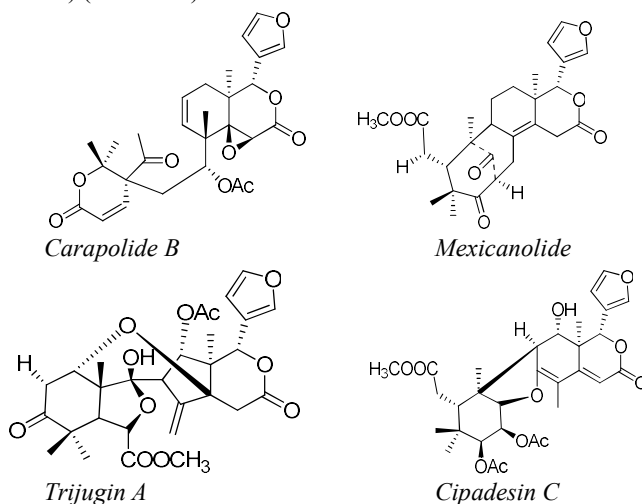
*Ring-seco Limonoid* terdiri dari demolition cincin satu (kelompok cincin A-seco (*evodulone*), B-seco (*turraflorin A*), C-seco (*azadirachtin*), dan D-seco (*gedunin*)), cincin dua (kelompok cincin A, B-seco (*toonaciliatin E*), A, D-seco (*obacunol*), dan B, D-seco (*methyl 8 $\alpha$ -hydroxy-8,30-dihydroangolensate*)), dan cincin tiga (kelompok cincin A, B, D-seco (*methyl ivorensate*)) (Gambar 4).



**Gambar 4.** Contoh senyawa-senyawa limonoid golongan *ring-seco limonoid* (Tan and Luo, 2011).

**Rearranged Limonoid**

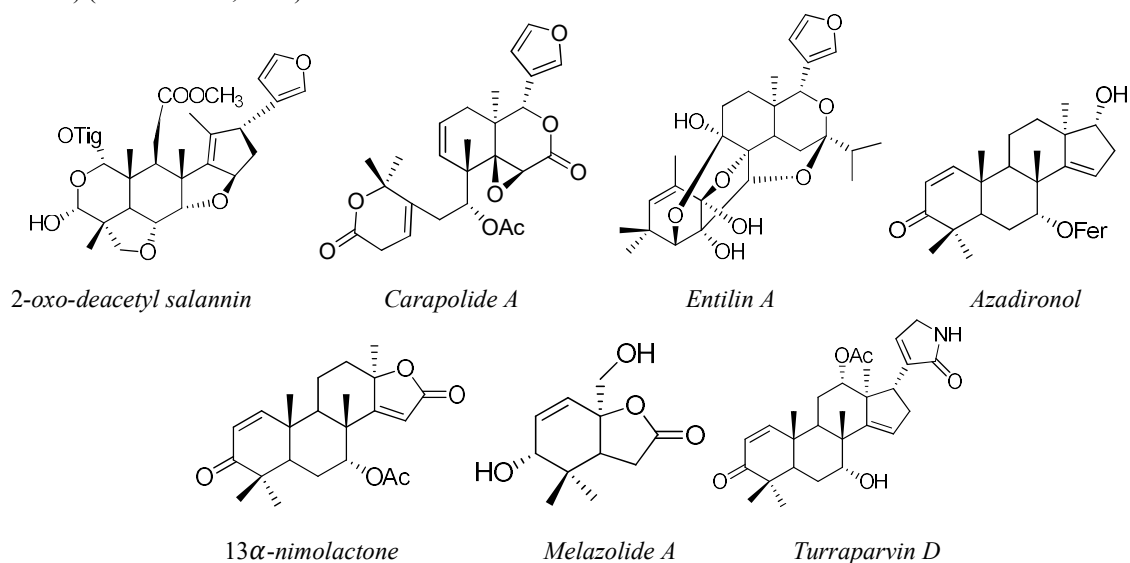
*Rearranged Limonoid* terdiri dari karapolida (*carapolide B*), 2,30-linkage (*mexicanolide*), trijugin (*trijugin A*), dan cipadesin (*cipadesin C*) (Gambar 5).



**Gambar 5.** Contoh senyawa-senyawa limonoid golongan *rearranged limonoid* (Tan and Luo, 2011).

**Limonoids Derivatives**

*Limonoids Derivatives* terdiri dari turunan pentanortriterpenoid (*2-oxo-deacetyl salannin*), heksanortriterpenoid (*carapolide A*), heptanortriterpenoid (*entilin A*), oktanortriterpenoid (*azadironol*), enanortriterpenoid (*13 $\alpha$ -nimolactone*), *simple degraded* (*melazolide A*), dan N-containing (*turraparvin D*) (Gambar 6). Limonoid bersifat tidak larut dalam air dan n-heksana, tetapi larut dalam alkohol dan keton sehingga dapat dikatakan polaritas limonoid adalah moderat. Limonoid memiliki rasa yang pahit (Roy and Saraf, 2006). Senyawa limonoid memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antibiotik, antioksidan, anti-inflamasi, antiproliferasi, insektisida, pro-apoptosis, antijamur, antimalaria, antikanker, anti-HIV, dan antivirus (Heasley, 2011). Limonoid dilaporkan memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker leukemia (MOLT-4 dan P388) (Pettit *et al.*, 1983), usus besar (HT-29 dan SW480) (Jayaprakasha *et al.*, 2010), pankreas (Panc-28) (Patil *et al.*, 2010), payudara (MCF-7 dan MDA-MB-435), hati (HepG2) (Kurowska *et al.*, 2000), dan neuroblastoma (SH-SY5Y) (Poulose *et al.*, 2006).



**Gambar 6.** Contoh senyawa-senyawa limonoid golongan *limonoids derivatives* (Tan and Luo, 2011).

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkendali (Lee *et al.*, 2017). Kanker disebabkan oleh akumulasi perubahan genetik dan epigenetik dua jenis gen, yaitu proto-onkogen dan gen penekan tumor (Wang *et al.*, 2018). Penderita kanker terus meningkat setiap tahun, diperkirakan pada tahun 2030 sebanyak 15,5 juta orang di dunia menderita kanker dan 11,5 juta di antaranya berakibat fatal (Amin *et al.*, 2009). Kanker ditandai dengan adanya kerusakan gen penekan pertumbuhan, tidak adanya proses kematian sel, replikasi sel tidak terkendali, adanya rangsangan angiogenesis, invasi, dan metastasis (Hanahan *and* Weinberg, 2011). Selain itu, kanker juga dapat memprogram ulang metabolisme energi, menghindari respon imun, ketidakstabilan genom dan mutasi, serta induksi inflamasi oleh tumor (Fouad *and* Aanei, 2017).

Uji sitotoksik adalah metode yang umum digunakan untuk menemukan pengaruh suatu senyawa atau obat terhadap viabilitas sel. Jumlah sel hidup berbanding terbalik dengan sitotoksitas. Bila jumlah sel hidup tinggi menandakan aktivitas sitotoksik senyawa uji rendah dan sebaliknya. Suatu senyawa dikatakan memiliki aktivitas sitotoksik jika dapat merusak sel dengan mengubah morfologi sel, mempengaruhi tingkat pertumbuhan sel, dan menyebabkan kematian sel. Berdasarkan sifat-sifat toksik senyawa tersebut maka obat antikanker diharapkan dapat membunuh sel kanker tanpa merusak sel normal (Niles *et al.*, 2008).

Uji aktivitas sitotoksik secara *in vitro*, seperti uji MTT dan MTS sering digunakan dalam penelitian onkologis untuk mengevaluasi aktivitas sitotoksik senyawa dan penghambatan pertumbuhan sel kanker selama pengembangan obat. Pengujian menggunakan lini sel manusia secara *in vitro* lebih relevan dibandingkan menggunakan hewan uji secara *in vivo*. Uji sitotoksik berdasarkan pada berbagai fungsi sel, seperti permeabilitas membran sel, aktivitas enzim, interaksi antar sel, dan produksi ATP (Aslanturk, 2018). Dengan uji sitotoksik, dapat diketahui apakah senyawa uji memiliki sifat antikanker berdasarkan nilai  $IC_{50}$ . Nilai  $IC_{50}$  merupakan besarnya konsentrasi atau potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel yang menimbulkan penghambatan proliferasi sel sebesar 50% (Kumar *et al.*, 2018). Semakin besar nilai  $IC_{50}$ , maka semakin tidak toksik senyawa tersebut terhadap sel. U.S National Cancer Institute membagi aktivitas senyawa kanker atas empat kategori, yaitu sangat tinggi ( $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/mL}$ ), moderat atau cukup tinggi ( $IC_{50} 21 - 200 \mu\text{g/mL}$ ), lemah ( $201 - 500 \mu\text{g/mL}$ ), dan tidak ada aktivitas ( $IC_{50} \geq 500 \mu\text{g/mL}$ ) (Abdel-Hameed *et al.*, 2012).

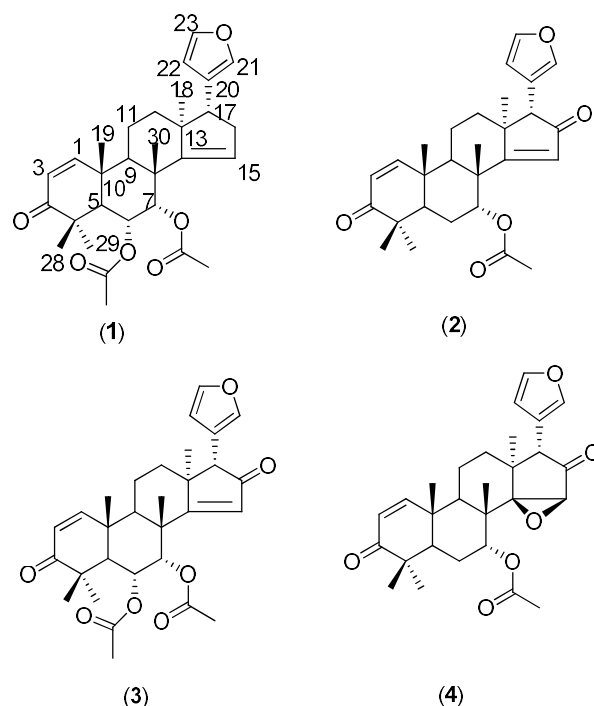
#### ANTIKANKER SENYAWA LIMONOID

Pada bagian selanjutnya, artikel ini akan membahas mengenai aktivitas antikanker senyawa limonoid dari tanaman genus *Chisocheton*. Spesies yang paling banyak diteliti adalah *C. siamensis*, *C. ceramicus*, *C. erythrocarpus*, *C. pentandrus*, dan *C. macrophyllus* karena mengandung banyak senyawa limonoid dengan struktur dan gugus fungsi yang beragam sehingga sangat menarik untuk dipelajari aktivitas biologisnya, terutama aktivitas antikanker.

##### *Chisocheton siamensis*

Limonoid yang diisolasi dari biji tanaman *C. siamensis*, yaitu disobinin (**1**), azadiradion (**2**), mahonin (**3**), dan epoksiazadiradion (**4**) (Gambar 7) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker paru-paru NCI-H187, KB (sel kanker mulut), dan MCF-7 (sel kanker payudara). Senyawa disobinin memiliki aktivitas antikanker paling aktif dengan nilai  $IC_{50}$  berturut-turut 1,67; 3,17; dan 2,15  $\mu\text{g/mL}$  terhadap masing-masing sel kanker yang disebutkan di atas. Senyawa azadiradion, mahonin, dan epoksiazadiradion memiliki aktivitas antikanker cukup aktif, tetapi selektif terhadap beberapa sel kanker (mahonin hanya aktif terhadap sel NCI-H187 dan MCF-7) dengan nilai  $IC_{50}$  berturut-turut 6,44; 9,38; 7,13 (azadiradion), 15,61; 18,42 (mahonin), 7,54; 12,87; dan 4,68  $\mu\text{g/mL}$  (epoksiazadiradion). Senyawa-senyawa limonoid tersebut memiliki gugus keton  $\alpha,\beta$ -tak jenuh pada cincin A dan gugus  $\beta$ -furan pada posisi C-17 di cincin D (Maneerat *et al.*, 2008).

Secara struktural, dua gugus ester (gugus asetil) pada cincin-B dan ikatan rangkap pada cincin-D memiliki peranan sangat penting pada aktivitas antikanker, sehingga aktivitas antikanker senyawa disobinin tergolong lebih tinggi dibanding azadiradion, mahonin, dan epoksiazadiradion. Azadiradion, mahonin, dan epoksiazadiradion memiliki gugus keto pada posisi C-16, sedangkan disobinin memiliki gugus metilen ( $\text{CH}_2$ ) pada posisi C-16 yang berperan dalam meningkatkan aktivitas antikanker (Venkata *et al.*, 2019).



**Gambar 7.** Struktur senyawa limonoid (1-4) yang diisolasi dari tanaman *Chisocheton siamensis* (Maneerat *et al.*, 2008).

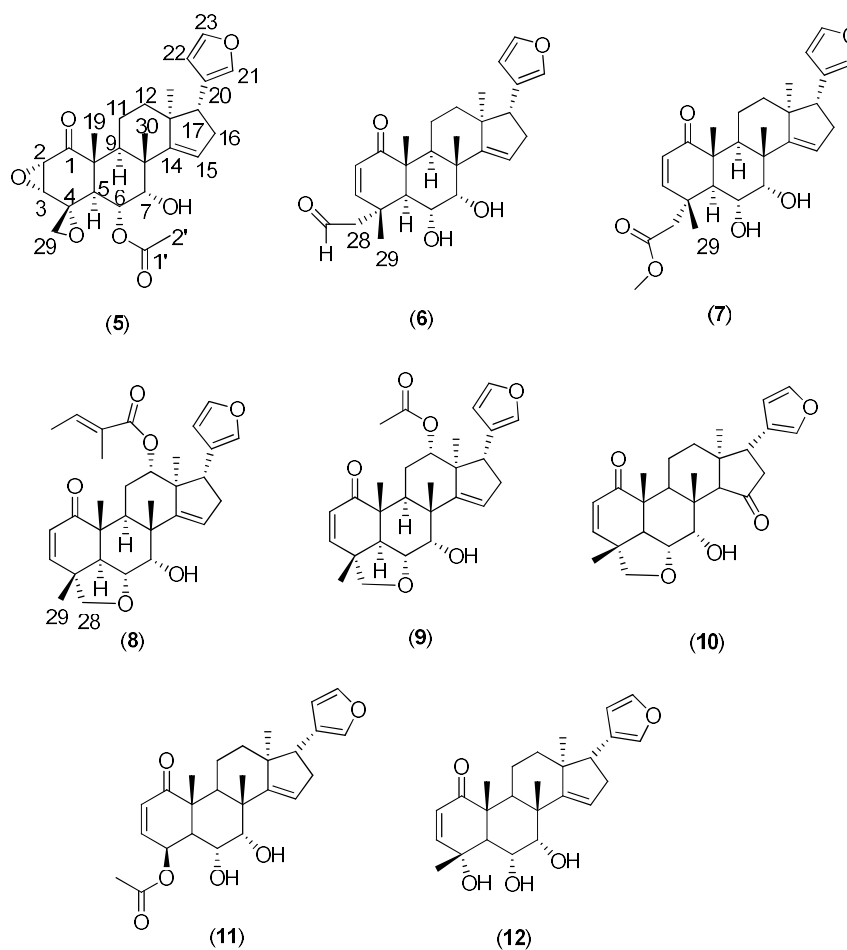
#### *Chisocheton ceramicus*

Senyawa ceramicin E-I (5-9) (Gambar 8) merupakan senyawa golongan limonoid yang diisolasi dari kulit batang tanaman *C. ceramicus*. Ceramicin E (5) memiliki dua cincin epoksida pada posisi C-2,3 dan C-4,29, gugus asetat pada posisi C-6, dan sistem cincin *cyclopenta[ $\alpha$ ]phenanthren* dengan cincin  $\beta$ -furan pada posisi C-17. Ceramicin F (6) memiliki gugus aldehid pada posisi C-4 dan strukturnya mirip dengan senyawa ceramicin B (20) (Gambar 11), kecuali cincin tetrahidrofuran pada posisi C-4, C-5, C-6, dan C-28. Ceramicin G (7) memiliki struktur yang mirip dengan ceramicin F (6), tetapi pada posisi C-4 ceramicin G (7) memiliki gugus metoksikarbonil. Struktur ceramicin H (8) dan ceramicin I (9) berbeda pada posisi C-12, ceramicin H (8) memiliki gugus tiglate, sedangkan ceramicin I (9) gugus asetat (Wong *et al.*, 2011).

Hasil uji sitotoksik terhadap kelima senyawa tersebut menunjukkan ceramicin G (7) dan ceramicin I (9) memiliki aktivitas antikanker yang sangat tinggi terhadap sel kanker leukemia HL-60 dan sel kanker MCF-7. Ceramicin G (7) memiliki nilai  $IC_{50}$  berturut-turut 26,1 dan 27,3  $\mu$ M (11,85 dan 12,39  $\mu$ g/mL), sedangkan ceramicin I (9) menunjukkan nilai  $IC_{50}$  42,2 dan 44,0  $\mu$ M (19,71 dan 20,42  $\mu$ g/mL) terhadap masing-masing sel kanker tersebut di atas (Wong *et al.*, 2011).

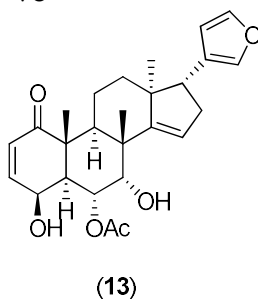
Wong *et al.* (2012) berhasil mengisolasi senyawa ceramicin J-L (10-12) (Gambar 8) dari kulit batang tanaman *C. ceramicus*. Hasil uji sitotoksik terhadap sel kanker HL-60 menunjukkan bahwa senyawa (10-12) sama-sama memiliki nilai  $IC_{50}$  50,0  $\mu$ M (berturut-turut 21,2; 22,0; dan 20,6  $\mu$ g/mL) sehingga aktivitas antikankernya termasuk cukup tinggi. Ceramicin J (10) pada strukturnya memiliki cincin tetrahidrofuran pada posisi C-4-C-6 dan C-28, sistem cincin *cyclopenta[ $\alpha$ ]phenanthren* dengan cincin  $\beta$ -furan pada posisi C-17, gugus karbonil pada posisi C-15, dan gugus metil pada posisi C-29. Ceramicin K (11) memiliki gugus asetat pada posisi C-4 dan dua gugus hidroksil pada posisi C-6 dan C-7. Ceramicin L (12) memiliki struktur yang mirip dengan ceramicin K (11), ceramicin L (12) memiliki gugus metil pada posisi C-4 dan tiga gugus hidroksil pada posisi C-3, C-4, dan C-5 (Wong *et al.*, 2012).





**Gambar 8.** Struktur senyawa limonoid (5-9) (Wong *et al.*, 2011) dan (10-12) (Wong *et al.*, 2012) yang diisolasi dari tanaman *C. ceramicus*.

Mohamad *et al.* (2008) mengisolasi senyawa ceramicin A (13) (Gambar 9) dari kulit batang tanaman *C. ceramicus*. Ceramicin A (13) merupakan senyawa turunan limonoid yang tidak memiliki gugus metil pada posisi C-4, memiliki gugus hidroksil pada posisi C-4 dan C-7, keton  $\alpha,\beta$ -tak jenuh pada posisi C-1, C-2, dan C-3, serta gugus asetoksi pada posisi C-6. Ceramicin A (13) memiliki aktivitas antikanker yang sangat tinggi terhadap sel kanker leukemia P388 dengan nilai  $IC_{50}$  15,0  $\mu\text{g/mL}$ .



**Gambar 9.** Struktur senyawa ceramicin A (13) yang diisolasi dari tanaman *C. ceramicus* (Mohamad *et al.*, 2008).

#### *Chisocheton erythrocarpus*

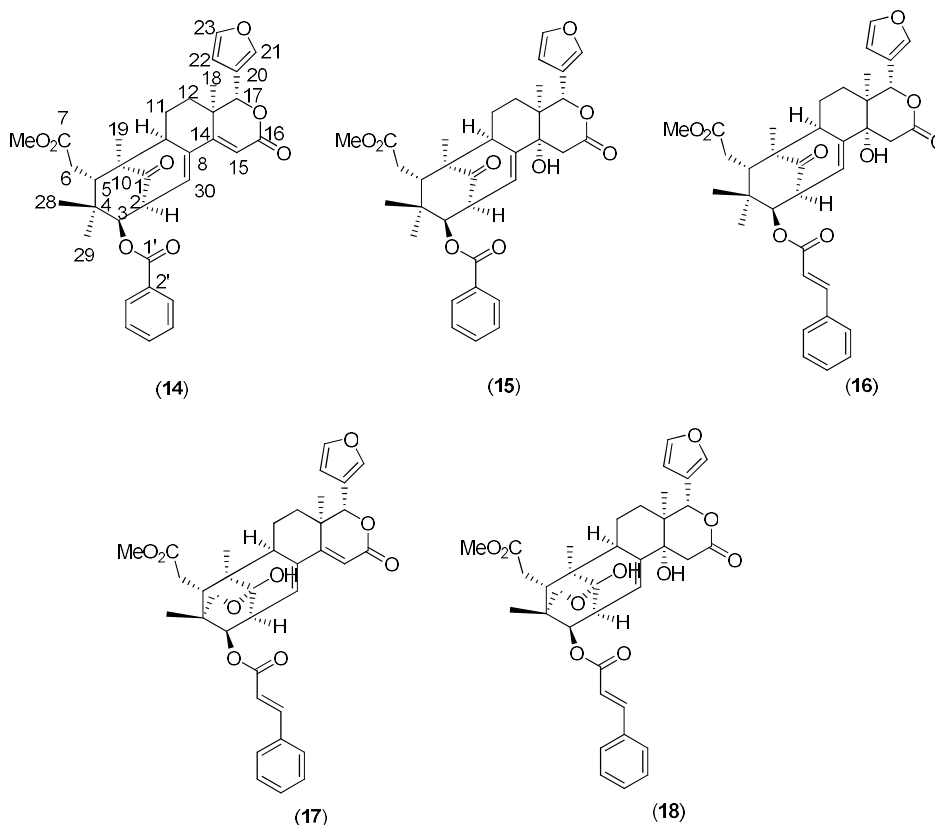
Awang *et al.* (2007) mengisolasi senyawa limonoid baru, yaitu eritrokarpin A-E (14-18) (Gambar 10) dari kulit batang tanaman *C. erythrocarpus*. Eritrokarpin A-E (14-18) merupakan jenis limonoid *ring-seco*, yaitu A,B,D-seco heptasiklik yang memiliki kerangka tipe meksikanolida dengan rantai samping gugus benzoil atau

sinamoil pada posisi C-3, memiliki cincin  $\beta$ -furan pada posisi C-17, gugus metoksi pada posisi C-7, dan gugus lakton pada cincin D di posisi C-16.

Eritrokarpin A (**14**) dan eritrokarpin B (**15**) memiliki struktur yang mirip karena sama-sama memiliki gugus benzoil sebagai rantai samping pada posisi C-3, perbedaannya terdapat pada ikatan rangkap pada cincin D dan gugus hidroksil pada posisi C-14. Eritrokarpin A (**14**) memiliki ikatan rangkap pada cincin D, sedangkan eritrokarpin B (**15**) memiliki gugus hidroksil pada posisi C-14. Eritrokarpin C-E (**16-18**) memiliki gugus sinamoil sebagai rantai samping pada posisi C-3. Eritrokarpin C (**16**) memiliki struktur yang mirip dengan eritrokarpin B (**15**), yang membedakan keduanya yaitu pada rantai samping di posisi C-3. Eritrokarpin D (**17**) dan eritrokarpin E (**18**) membentuk jembatan oksigen pada cincin A, eritrokarpin D (**17**) memiliki ikatan rangkap pada cincin D, sedangkan eritrokarpin E (**18**) memiliki gugus hidroksil pada posisi C-14 (Awang *et al.*, 2007).

Eritrokarpin A-E (**14-18**) memiliki aktivitas antikanker yang sangat tinggi terhadap sel kanker leukemia (P388) dengan nilai  $IC_{50}$  berturut-turut, yaitu 2,0; 6,0; 9,9; 10,0; dan 16,0  $\mu\text{g/mL}$ . Eritrokarpin A-B (**14-15**) yang memiliki rantai samping gugus benzoil menunjukkan aktivitas antikanker lebih tinggi dibandingkan eritrokarpin C-E (**16-18**) dengan rantai samping gugus sinamoil (Awang *et al.*, 2007).

Nagoor *et al.* (2011) mengisolasi senyawa eritrokarpin E (CEB4, **18**) (Gambar 10) dari kulit tanaman *C. erythrocarpus*. Senyawa CEB4 (**18**) merupakan senyawa limonoid kelompok cincin A, B, D-secok heptasiklik yang termasuk dalam kelas *ring-secok limonoid*, memiliki gugus sinamoil sebagai rantai samping pada posisi C-3, jembatan oksigen pada cincin A, dan gugus hidroksil pada posisi C-14. CEB4 (**18**) memiliki aktivitas antikanker yang sangat tinggi terhadap sel kanker mulut HSC-4 dan HSC-2, Ca Ski (sel kanker serviks), HepG2 (sel kanker hati), dan sel kanker MCF-7 dengan nilai  $IC_{50}$  berturut-turut 4,0; 7,0; 8,5; 6,0; dan 14,0  $\mu\text{M}$  (2,53; 4,42; 5,37; 3,79; dan 8,85  $\mu\text{g/mL}$ ).



**Gambar 10.** Struktur senyawa limonoid (**14-18**) yang diisolasi dari tanaman *C. erythrocarpus* (Awang *et al.*, 2007).

Nilai  $IC_{50}$  CEB4 terhadap sel HSC-4 paling rendah (paling aktif) dibandingkan sel kanker lainnya sehingga dilakukan pengujian lebih lanjut terhadap sel HSC-4, seperti uji *flowcytometry*, uji fragmentasi DNA, dan uji Western blot. Berdasarkan hasil analisis *flowcytometry* diketahui bahwa pemberian CEB4 menyebabkan

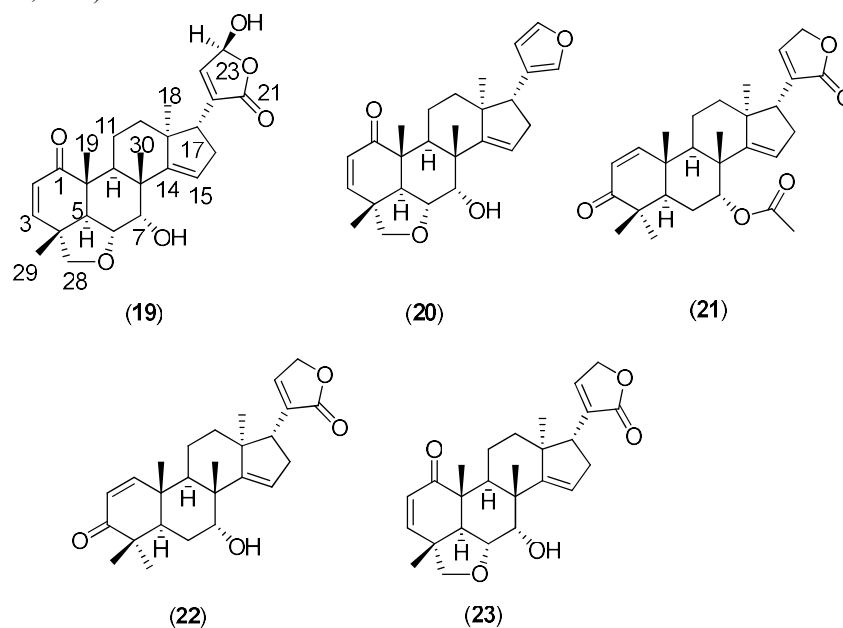
peningkatan apoptosis awal dan akhir menjadi 21% dan 45%. Persentase total apoptosis sel HSC-4 adalah 63% (Nagoor *et al.*, 2011).

Hasil uji fragmentasi DNA menunjukkan adanya fragmen DNA dengan ukuran 200 bp yang menandakan CEB4 menginduksi apoptosis terhadap sel HSC-4 (Nagoor *et al.*, 2011). Apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang ditandai terjadinya fragmentasi DNA dan degradasi DNA oligonukleosomal. Fragmentasi DNA oleh DNase merupakan ciri utama dari apoptosis dan terjadi dalam dua tahap. Pertama, DNA terfragmentasi menjadi fragmen berukuran 50 – 300 kb (*High Molecular Weight*). Selanjutnya, DNA terdegradasi menjadi fragmen oligonukleosomal berukuran 180 – 200 bp (*Low Molecular Weight*) dan divisualisasikan menggunakan elektroforesis gel agarosa (Guimarais *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini dilakukan juga analisis Western blot, bertujuan untuk mengetahui adanya keterlibatan protein p53 dan protein regulator apoptosis lainnya terhadap sel HSC-4 yang diinduksi oleh CEB4. Hasil analisis Western blot menunjukkan terjadinya peningkatan ekspresi protein p53 terfosforilasi, ekspresi p53 total konstan, sedangkan ekspresi protein inhibitor p53, yaitu MDM2 mengalami penurunan. Selanjutnya, terjadi peningkatan ekspresi protein pro-apoptosis Bax, caspase-9, dan caspase-3, serta penurunan protein anti-apoptosis Bcl-2. Analisis Western blot juga membuktikan adanya keterlibatan protein caspase-3 yang ditandai dengan degradasi protein PARP dari ukuran 116 kDa menjadi 89 kDa. Penelitian ini menyimpulkan bahwa CEB4 dapat menginduksi apoptosis pada sel HSC-4 melalui jalur intrinsik dan jalur p53-dependent (Nagoor *et al.*, 2011).

### *Chisocheton pentandrus*

Supriatno *et al.* (2018) mengisolasi senyawa limonoid baru pentandricin (**19**) dan beberapa senyawa yang sudah dilaporkan pada penelitian sebelumnya, yaitu ceramicin B (**20**) (Mohamad *et al.*, 2009), 6-de(asetiloksi)-23-oksochisocheton (**21**) (Gunning *et al.*, 2009), dan 6-de(asetiloksi)-23-okso-7-O-deasetilchisocheton (**22**) (Gunning *et al.*, 2009) dari kulit batang tanaman *C. pentandrus* (Gambar 11). Pentandricin (**19**) memiliki gugus hemiasetal pada posisi C-3, gugus hidroksil pada posisi C-7 dan C-23, serta gugus keton  $\alpha,\beta$ -tak jenuh pada posisi C-1, C-2, dan C-3. Struktur pentandricin memiliki kemiripan dengan struktur ceramicin D (**23**) (Gambar 11) (Mohamad *et al.*, 2009).

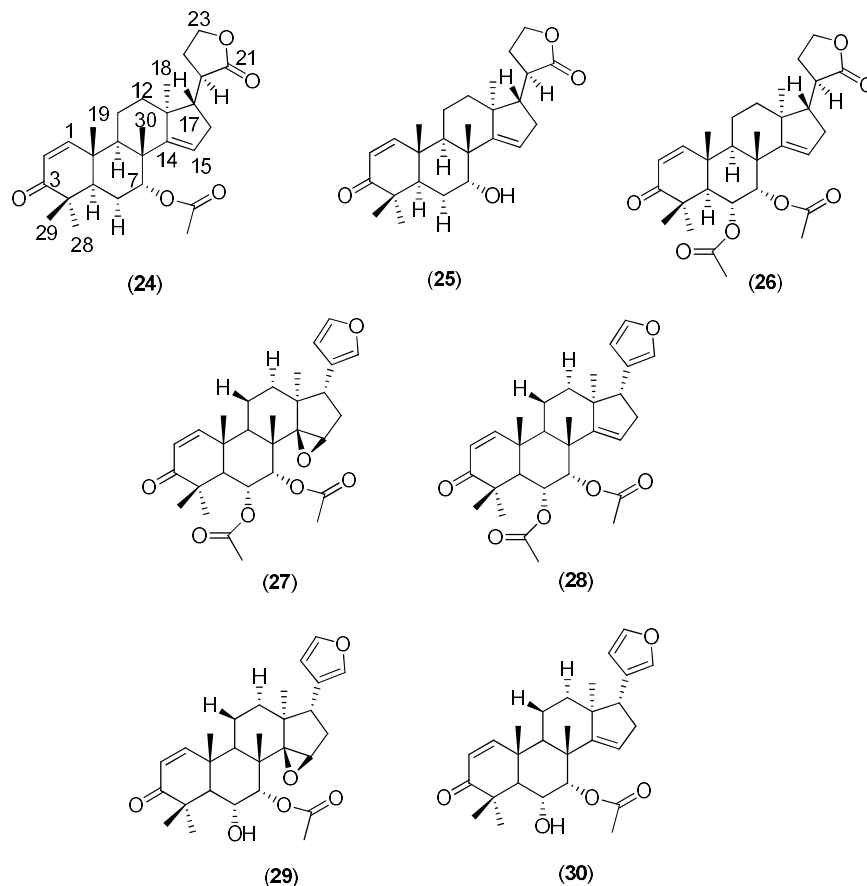


**Gambar 11.** Struktur senyawa limonoid (**19-22**) yang diisolasi dari tanaman *C. pentandrus* (Supriatno *et al.*, 2018) dan ceramicin D (**23**) yang diisolasi dari tanaman *C. ceramicus* (Mohamad *et al.*, 2009).

Senyawa-senyawa tersebut diuji aktivitas antikankernya terhadap sel kanker MCF-7. Berdasarkan nilai  $IC_{50}$  yang diperoleh, yaitu berturut-turut 369,84; 150,86; 208,93; dan 120,09  $\mu$ M (162,73; 61,55; 94,44; dan 49,24  $\mu$ g/mL) menunjukkan aktivitas antikanker yang cukup tinggi. Senyawa (**22**) menunjukkan aktivitas antikanker

yang lebih baik dibandingkan senyawa (19-21) diduga karena adanya gugus asetil, gugus hidroksil pada cincin lakton, dan cincin eter (Supriatno *et al.*, 2018).

Supratman *et al.* (2020) mengisolasi senyawa pentandricin B-D (24-26) (Gambar 12) yang termasuk dalam tipe limonoid *azadirone* dari kulit batang tanaman *C. pentandrus*. Pentandricin B-D (24-26) memiliki cincin  $\beta$ -pyrone pada posisi C-17 dan ketiga senyawa tersebut memiliki struktur yang sangat mirip satu sama lain. Pentandricin B (24) memiliki gugus asetoksi pada posisi C-7, pentandricin C (25) memiliki gugus hidroksil pada posisi C-7, sedangkan pentandricin D (26) memiliki dua gugus asetoksi pada posisi C-6 dan C-7.

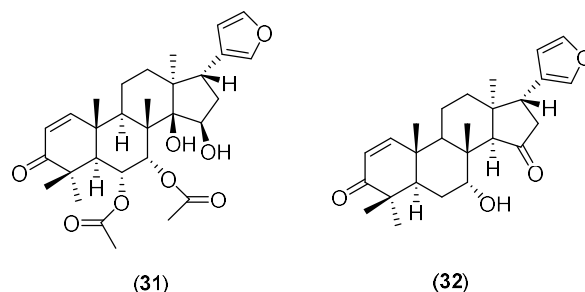


**Gambar 12.** Struktur senyawa limonoid (24-30) yang diisolasi dari tanaman *C. pentandrus* (Supratman *et al.*, 2020).

Pentandricin B-D (24-26) dan empat senyawa limonoid lainnya yang sudah dilaporkan, yaitu 6 $\alpha$ -asetoksi-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -epoksiazadiron (27) (Chatterjee *et al.*, 1989; Mulholland *et al.*, 1994; Neto *et al.*, 1995), paniculatin (28) (Bordoloi *et al.*, 1993), 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -epoksinimonol (29) (Govindachari *et al.*, 1999), dan nimonol (30) (Gambar 12) (Suresh *et al.*, 1997; Siddiqui *et al.*, 2004; Nurlelasari *et al.*, 2017) diuji aktivitasnya terhadap sel kanker payudara MCF-7, diperoleh nilai IC<sub>50</sub> berturut-turut, yaitu 212,02; 122,02; 313,92; 93,13; 64,88; 32,22; dan 22,03  $\mu$ M (96,26; 50,27; 160,73; 47,49; 32,05; 15,08; dan 9,96  $\mu$ g/mL). Nimonol (30) menunjukkan aktivitas paling tinggi terhadap sel MCF-7, diduga karena adanya cincin  $\beta$ -furan dan gugus asetil yang berperan penting dalam aktivitas sitotoksik pada struktur limonoid (Supratman *et al.*, 2020).

### *Chisocheton macrophyllus*

Nurlelasari *et al.* (2017) berhasil mengisolasi senyawa limonoid baru, yaitu disobinol (31) (Gambar 13), dan senyawa-senyawa yang sudah dilaporkan sebelumnya, yaitu 7 $\alpha$ -hidroksineotrisilenon (32) (Gambar 13) (Suresh *et al.*, 1997), disobinin (1) (Gambar 7) (Maneerat *et al.*, 2008), dan nimonol (30) (Gambar 12) (Suresh *et al.*, 1997; Siddiqui *et al.*, 2004) dari biji tanaman *C. macrophyllus*.



**Gambar 13.** Struktur senyawa limonoid (**31** dan **32**) yang diisolasi dari tanaman *C. macrophyllus* (Nurlelasari *et al.*, 2017).

Senyawa (**1**, **30-32**) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker leukimia (P388) dengan nilai  $IC_{50}$  berturut-turut, yaitu 19,5; 64,5; 49,7; dan 79,4  $\mu\text{g/mL}$ . Senyawa disobinol merupakan senyawa baru golongan limonoid yang terdapat pada tanaman *C. macrophyllus*, disobinol (**31**) memiliki struktur yang sangat mirip dengan struktur disobinin (**1**). Disobinol (**31**) juga memiliki gugus asetil pada cincin-B dan gugus metilen pada C-16, tetapi tidak memiliki ikatan rangkap pada cincin-D dan memiliki dua gugus hidroksil pada cincin-D di posisi C-14 dan C-15, sehingga adanya dua gugus hidroksil pada senyawa disobinol dapat menurunkan aktivitas antikanker dan adanya ikatan rangkap pada senyawa disobinin berperan penting pada aktivitas antikanker (Nurlelasari *et al.*, 2017).

Aktivitas antikanker senyawa-senyawa limonoid pada spesies tanaman genus *Chisocheton* tergolong dalam kategori tinggi. Sebanyak 14 senyawa limonoid memiliki aktivitas antikanker sangat tinggi, 14 cukup tinggi, dan 3 tidak menunjukkan aktivitas antikanker. Senyawa-senyawa limonoid yang terdapat pada tanaman *C. siamensis* dan *C. erythrocarpus* menunjukkan aktivitas antikanker paling tinggi berdasarkan nilai  $IC_{50}$ , jika dibandingkan dengan senyawa-senyawa limonoid pada tanaman *C. ceramicus*, *C. pentandrus*, dan *C. macrophyllus*. Hal tersebut disebabkan perbedaan gugus-gugus fungsi yang terdapat pada senyawa-senyawa limonoid yang berperan dalam menentukan aktivitas antikanker.

## KESIMPULAN

Limonoid yang merupakan senyawa turunan triterpenoid, memiliki kekhasan, yaitu adanya cincin  $17\beta$ -furan dan cincin A-D. Kekhasan tersebut ditemukan pada limonoid yang terkandung pada genus *Chisocheton*. Sejumlah senyawa limonoid yang diisolasi dari genus *Chisocheton* menunjukkan aktivitas antikanker terhadap sel kanker payudara, mulut, paru-paru, leukimia, serviks, dan hati berdasarkan nilai  $IC_{50}$ -nya. Senyawa limonoid dari genus *Chisocheton* berpotensi untuk digunakan sebagai *lead compound* untuk mendapatkan obat antikanker yang efektif.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Padjadjaran yang telah memberikan dana melalui Hibah Internal Universitas Padjadjaran.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Hameed, E.S.S., Bazaid, S.A., Shohayeb, M.M., El-Sayed, M.M., and El-Walkil, E.A., 2012. Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer, and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. *European Journal of Medicinal Plants* 2(2), 93–112. doi: 10.9734/EJMP/2012/1040.
- Amin, A.R.M., Kucuk, O., Khuri, F.R., and Shin, D.M., 2009. Perspectives for Cancer Prevention with Natural Compounds. *Journal of Clinical Oncology* 27(16), 2712–2725. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6235.
- Aslam, M.S., Naveed, S., Ahmed, A., Abbas, Z., Gull, I., and Athar, M.A., 2014. Side Effects of Chemotherapy in Cancer Patients and Evaluation of Patients Opinion about Starvation based Differential Chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy* 5(8), 817–822. doi: 10.4236/jct.2014.58089.
- Aslanturk, O.S., 2018. In vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages. *Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World*, 1–17. doi: 10.5772/intechopen.71923.
- Atun, S. and Arianingrum, R., 2015. Anticancer Activity of Bioactive Compounds from *Kaempferia rotunda* Rhizome Against Human Breast Cancer. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 7(2), 262–269.

- Awang, K., Lim, C.S., Mohamad, K., Morita, H., Hirasawa, Y., Takeya, K., Thoison, E., and Hadi, A.H.A., 2007. Erythrocarpines A–E, New Cytotoxic Limonoids from *Chisocheton erythrocarpus*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 15(17), 5997–6002. doi: 10.1016/j.bmc.2007.05.049.
- Bordoloi, M., Saikia, B., Mathur, R.K., and Goswami, B.N., 1993. A Meliacin from *Chisocheton panniculatus*. *Phytochemistry* 34(2), 583–584. doi: 10.1016/0031-9422(93)80054-V.
- Champagne, D.E., Koul, O., Isman, M.B., Scudder, G.G.E., and Neil Towers, G.H., 1992. Biological Activity of Limonoids from the Rutales. *Phytochemistry* 31(2), 377–394. doi: 10.1016/0031-9422(92)90003-9.
- Chan, K.Y., Mohamad, K., Ooi, A.J.A., Imiyabir, Z., and Chung L.Y., 2012. Bioactivity-guided Fractionation of the Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibiting Constituents from *Chisocheton polyandrous* Merr. *Fitoterapia* 83, 961–967. doi: 10.1016/j.fitote.2012.04.018.
- Chatterjee, A., Nayak, L., Das, B., Patra, A., Dhara, K.P., Mukherjee, K., Banerji, J., and Shoolery, J.N., 1989. Chemistry of Phyto-constituents of *Chisocheton Panniculatus* Hiern (*Meliaceae*). *Indian Journal Chemistry* 28, 231. doi: 10.1016/j.phytol.2019.11.002.
- Chen, J., Fan, X., Zhu, J., Song, L., Li, Z., Lin, F., Yu, R., Xu, H., and Zi, J., 2018. Limonoids from Seeds of *Azadirachta indica* A. Juss. and Their Cytotoxic Activity. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 8(4), 639–644. doi: 10.1016/j.apsb.2017.12.009.
- Chong, S.L., Hematpoor, A., Hazni, H., Azirun, M.S., Litaudon, M., Supratman, U., Murata, M., and Awang, K., 2019. Mosquito Larvacidal Limonoids from the Fruits of *Chisocheton Erythrocarpus* Hiern. *Phytochemistry Letters* 30, 69–73. doi: 10.1016/j.phytol.2018.12.013.
- Dewick, M.P., 2009. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3<sup>rd</sup> Edition. Jhon Willey and Sons, Nottingham.
- Fang, X., Di, Y.T., and Hao, X.J., 2011. The Advances in the Limonoid Chemistry of the *Meliaceae* Family. *Current Organic Chemistry* 15, 1363–1391. doi: 10.2174/138527211795378254.
- Fouad, Y. A., and Aanei, C., 2017. Revisiting the Hallmarks of Cancer. *American Journal of Cancer Research* 7(5), 1016–1036.
- Guimaraes, V.I., Guinon, E.G., Gabernet, G., Belinchon, M.G., Osuna, M.S., Casanelles, E., Comella, J.X., and Yuste, V.J., 2012. Apoptotic DNA Degradation into Oligonucleosomal Fragments, But Not Apoptotic Nuclear Morphology, Relies on a Cytosolic Pool of DFF40/CAD Endonuclease. *The Journal of Biological Chemistry* 287(10), 7766–7779. doi: 10.1074/jbc.M111.290718.
- Gunning, P.J., Jeffs, L.B., Isman, M.B., Towers, G.H.N., and Ibrahim, K.S., 1994. Two Limonoids from *Chisocheton microcarpus*. *Phytochemistry* 36(5), 1245–1248. doi: 10.1016/S0031-9422(00)89645-4.
- Govindachari, T.R., Malathi, R., Gopalakrishnan, G., Suresh, G., and Rajan, S.S., 1999. Isolation of a New Tetranortriterpenoid from the Uncrushed Green Leaves of *Azadirachta indica*. *Phytochemistry* 52(6), 1117–1119. doi: 10.1016/S0031-9422(99)00367-2.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144(5), 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Heasley, B., 2011. Synthesis of Limonoid Natural Products. *European Journal of Organic Chemistry* 2011(1), 19–46. doi: 10.1002/ejoc.201001218.
- Hidayat, A.T., Nurlelasari., Abdullah, F.F., Harneti, D., Maharani, R., Haikal, K., Supratman, U., and Azmi, M.N., 2018. A New Lignan Derivative, Lasiocarpone, from the Stembark of *Chisocheton lasiocarpus* (*Meliaceae*). *Oriental Journal of Chemistry* 34(4), 1956–1960. doi: 10.13005/ojc/3404032.
- Hoai, N.T., Duc, H.V., Raal, A., and Morita, H., 2018. A New Limonoid from *Chisocheton paniculatus* Fruit Collected in Vietnam and Its NO Production Inhibitory Activity. *Natural Product Communications* 13(10), 1255–1257. doi: 10.1177/1934578X1801301005.
- Inada, A., Somekawa, M., Murata, H., Nakanishi, T., Tokuda, H., Nishino, H., Iwashima, A., Darnaedi, D., and Murata, J., 1993. Phytochemical Studies on Meliaceae Plants. VIII. Structures and Inhibitory Effects on Epstein-barr Virus Activation of Triterpenoids from Leaves of *Chisocheton macrophyllus* King. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 41(3), 617–619.
- Jayaprakasha, G.K., Jadegoud, Y., Nagana Gowda, G.A., and Patil, B.S., 2010. Bioactive Compounds from Sour Orange Inhibit Colon Cancer Cell Proliferation and Induce Cell Cycle Arrest. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58, 180–186. doi: 10.1021/jf9027816.
- Jumiarni, W.O., and Komalasari, O., 2017. Eksplorasi Jenis dan Pemanfaatan Tumbuhan Obat pada Masyarakat Suku Muna di Permukiman Kota Wuna. *Traditional Medicine Journal* 22(1), 45–56.
- Kalonio, D.E., Hendriani, R., and Barung, E.N., 2017. Aktivitas Antikanker Tanaman Genus *Clerodendrum* (*Lamiaceae*): Sebuah Kajian. *Traditional Medicine Journal* 22(3), 182–189. doi: 10.22146/mot.31554.

- Katja, D.G., Farabi, K., Harneti, D., Mayanti, T., and Supratman, U., 2017. Cytotoxic Triterpenoid from the Stembark of *Chisocheton celebicus* (Meliaceae). *Makara Journal of Science* 21(1), 8–12. doi: 10.7454/mss.v21i1.7531.
- Kipassa, N., 2008. *Structural Studies of Tetranortriterpenoids from the Congolese species of Entandrophragma angolense and Efficient Short Step Synthesis of Corey's Tamiflu Intermediate*. Kagoshima University, Japan.
- Kumar, P., Nagarajan, A., and Uchil, P.D., 2018. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. *Cold Spring Harbor Protocols*, 469–471. doi: 10.1101/pdb.prot095505.
- Kurowska, E.M., Banh, C., Hasegawa, S., and Manners, G.D., 2000. Regulation of Apo Production in HepG2 Cells by Citrus Limonoids. *Journal of American Chemical Society* 758, 175–184. doi: 10.1021/jf803712a.
- Lee, C.S., Baek, J., and Han, S.Y., 2017. The Role of Kinase Modulators in Cellular Senescence for Use in Cancer Treatment. *Molecules* 22(9), 1–14. doi: 10.3390/molecules22091411.
- Li, H., Peng, Y., and Zheng, J., 2016. Metabolic Activation and Toxicities of Furanoterpenoids. *Advances in Molecular Toxicology* 10, 55–97. doi: 10.1016/B978-0-12-804700-2.00002-7.
- Liou, G.Y., and Storz, P., 2010. Reactive Oxygen Species in Cancer. *National Institutes of Health Public Access* 44(5), 1–31. doi: 10.3109/10715761003667554.
- Maneerat, W., Laphookhieo, S., Koysomboon, S., and Chantrapromma, K., 2008. Antimalarial, Antimycobacterial and Cytotoxic Limonoids from *Chisocheton siamensis*. *Phytomedicine* 15(12), 1130–1134. doi: 10.1016/j.phymed.2008.05.004.
- Mulholland, D.A., Osborne, R., Roberts, S.L., and Taylor, D.A.H., 1994. Limonoids and Triterpenoid Acids from the Bark of *Entandrophragma delevoiyi*. *Phytochemistry* 37(5), 1417–1420. doi: 10.1016/S0031-9422(00)90423-0.
- Mohamad, K., Hirasawa, Y., Lim, C.S., Awang, K., Hadi, A.H.A., Takeya, K., and Morita, H., 2008. Ceramicine A and Walsogyne A, Novel Limonoids from Two Species of *Meliaceae*. *Tetrahedron Letters* 49(27), 4276–4278. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.04.145.
- Mohamad, K., Hirasawa, Y., Litaudon, M., Awang, K., Hamid, A., Hadi, A., Takeya, K., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Zaini, N.C., and Morita, H., 2009. Ceramicines B–D, New Antiplasmodial Limonoids from *Chisocheton ceramicus*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 17(2), 727–730. doi: 10.1016/j.bmc.2008.11.048.
- Nagoor, N.H., Muttiah, N.S.J., Lim, C.S., In, L.L.A., Mohammad, K., and Awang, K., 2011. Regulation of Apoptotic Effects by Erythrocarpine E, A Cytotoxic Limonoid from *Chisocheton erythrocarpus* in HSC-4 Human Oral Cancer Cells. *PLOS one* 6(8), 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0023661.
- Neto, J.O., Agostinho, S.M.M., das G. F da Silva, M.F., Vieira, P.C., Fernandes, J.B., Pinheiro, A.L., and Vilela, E.F., 1995. Limonoids from Seeds of *Toona ciliata* and their Chemosystematic Significance. *Phytochemistry* 38(3), 397–401. doi: 10.1016/0031-9422(94)00568-E.
- Niles, A.L., Moravec, R.A., and Riss, T.L., 2008. Update on in vitro Cytotoxicity Assays for Drug Development. *Expert Opinion Drug Discovery* 3(6), 655–669. doi: 10.1517/17460441.3.6.655.
- Nugroho, B.W., Edrada, R.A., Wray, V., Witte, L., Bringmann, G., Gehling, M., and Proksch, P., 1999. An Insecticidal Rocaglamide Derivatives and Related Compounds from *Aglaia odorata* (Meliaceae). *Phytochemistry* 51(3), 367–376. doi: 10.1016/S0031-9422(98)00751-1.
- Nurlelasari, Harneti, D., Mayanti, T., and Supratman, U., 2016. Senyawa Disobinin yang Bersifat Antimalaria dari Biji Tumbuhan *Chisocheton macropyllus* (Meliaceae). *Al-Kimia*. 4(2), 1–7. doi: 10.24252/al-kimia.v4i2.1675.
- Nurlelasari., Katja, D.G., Harneti, D., Wardoyo, M.M., Supratman, U., and Awang, K., 2017. Limonoids from the Seeds of *Chisocheton macrophyllus*. *Chemistry of Natural Compounds* 53(1), 83–87. doi: 10.1007/s10600-017-1916-4.
- Nurlelasari., Muflihah., L.F., Wardoyo, M.M., Harneti, D., Puspa, H., and Awang, K., 2014. Senyawa 7-hidroksi-6-metoksi Kumarin yang Bersifat Sitotoksik dari Kulit Batang *Chisocheton macrophyllus* (Meliaceae). *Bionatura-Jurnal Ilmu-ilmu Hayati dan Fisik* 16(1), 59–61.
- Patil, J., Kim, J., and Jayaprakasha, G., 2010. Berberine Induces Apoptosis in Breast Cancer Cells (MCF-7) through Mitochondrial-dependent Pathway. *European Journal of Pharmacology* 645, 70–78. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.07.037.
- Pettit, G.R., Barton, D.H.R., Herald, C.L., Polonsky, J., Schmidt, J.M., and Connolly, J.D., 1983. Evaluation of Limonoids Against the Murine P388 Lymphocytic Leukemia Cell Line. *Journal of Natural Products* 46, 379–390. doi: 10.1021/np50027a015.

- Phongmaykin, J., Kumamoto, T., Ishikawa, T., Suttisri, R., and Saifah, E., 2008. A new Sesquiterpene and Other Terpenoid Constituents of *Chisocheton penduliflorus*. *Archives of Pharmacal Research* 31(1), 21–27. doi: 10.1007/s12272-008-1115-8.
- Piow, W.C., 2012. *Research of Ceramicines from Chisocheton ceramicus on Anti-Lipid Droplets Accumulation Activity*. Xingji University Press., China.
- Ponnusamy, S., Haldar, S., Mulani, F., Zinjarde, S., Thulasiram, H and RaviKumar, A., 2015. Gedunin and Azadiradione: Human Pancreatic Alpha-amylase Inhibiting Limonoids from Neem (*Azadirachta indica*) as Anti-diabetic Agents. *PLoS ONE* 10(10), 1-19. doi: 10.1371/journal.pone.0140113.
- Poulose, S.M., Harris, E.D., and Patil, B.S., 2006. Antiproliferative Effects of Citrus Limonoids Against Human Neuroblastoma and Colonic Adenocarcinoma Cells. *Journal of Nutrition and Cancer* 56(1), 103–112. doi: 10.1207/s15327914nc5601\_14.
- Roy, A., and Saraf, S., 2006. Limonoids: Overview of Significant Bioactive Triterpenes Distributed in Plants Kingdom. *Pharmaceutical Society of Japan* 29(2), 191–201. doi: 10.1248/bpb.29.191.
- Salim, Z., and Munadi, E., 2017. *Info Komoditi Tanaman Obat*. Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan., Jakarta.
- Seca, A.M.L., and Pinto, D.C.G.A., 2018. Plant Secondary Metabolites as Anticancer Agents: Successes in Clinical Trials and Therapeutic Application. *International Journal of Molecular Sciences* 19(263), 1–22. doi: 10.3390/ijms19010263.
- Senthil, S., and Nathan., 2013. Physiological and Biochemical Effect of Neem and other *Meliaceae* Plants Secondary Metabolites Against Lepidopteran Insects. *Frontiers in Physiology* 4(359), 1–17. doi: 10.3389/fphys.2013.00359.
- Shilpi, J.A., Saha, S., Chong, S.L., Nahar, L., Sarker, S.D., and Awang, K., 2016. Advances in Chemistry and Bioactivity of the Genus *Chisocheton* Blume. *Chem Biodiversity* 13(5), 483–503. doi: 10.1016/j.phytol.2019.01.034.
- Shin, S.A., Moon, S.Y., Kim, W.Y., Paek, S.M., Park, H.H., and Lee, C.S., 2018. Structure-based Classification and anti-cancer Effects of Plant Metabolites. *International Journal of Molecular Sciences* 19(9), 1–33. doi: 10.3390/ijms19092651.
- Siddiqui, B.S., Afshan, F., Gulzar, T., and Hanif, M., 2004. Tetracyclic Triterpenoids from the Leaves of *Azadirachta indica*. *Phytochemistry* 65(16), 2363. doi: 10.1248/cpb.51.415.
- Song, Y.H., Sun, H., Zhang, A.H., Yan, G.L., Han, Y., and Wang, X.J., 2014. Plant-derived Natural Products as Leads to Anti-cancer Drugs. *Journal of Medicinal Plant and Herbal Therapy Research*, 6-15.
- Supratman, U., Salam, S., Naibaho, W., Fajar, M., Nurlelasari., Katja, D.G., Harneti, D., Maharani, R., Hidayat, A.T., Lesmana, R., Nafiah, M.A., and Shiono, Y., 2020. New Cytotoxic Limonoids from the Stem Bark of *Chisocheton pentandrus* (Blanco) merr. *Phytochemistry Letters* 35, 63–67. doi: 10.1016/j.phytol.2019.11.002.
- Supriatno., Nurlelasari., Herlina, T., Harnetia, D., Maharania, R., Hidayat, A.T., Mayantia, T., Supratmana, U., Azmic, M.N., and Shiono, Y., 2018. A New Limonoid from Stem Bark of *Chisocheton pentandrus* (*Meliaceae*). *Natural Product Research* 32(21), 2610–2616. doi: 10.1080/14786419.2018.1428600.
- Suresh, G., Narasimhan, N.S., and Palani, N., 1997. Structure of Nimonol from Fresh Whole Green Leaves of *Azadirachta indica*. *Phytochemistry* 45(4), 807–810. doi: 10.1016/S0031-9422(97)00038-1.
- Tan, Q.G., and Luo, X.D., 2011. Meliaceous Limonoids: Chemistry and Biological Activities. *Chemical Reviews* 111(11), 7437–7522. doi: 10.1021/cr9004023.
- Tasyriq, M., Najmuldeen, I.A., In, L.L.A., Mohamad, K., Awang, K., and Hasima, N., 2012. 7 $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -sitosterol from *Chisocheton tomentosus* Induces Apoptosis via Dysregulation of Cellular Bax/Bcl-2 Ratio and Cell Cycle Arrest by Downregulating ERK1/2 activation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 12(2), 1–12. doi: 10.1155/2012/765316.
- Tundis, R., Loizzo, M.R., and Menichini, F., 2013. An Overview on Chemical Aspects and Potential Health Benefits of Limonoids and Their Derivatives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 54, 225–250. doi: 10.1080/10408398.2011.581400.
- Venkata, K.C.N., Rathinavelu, A., and Bishayee, A., 2019. Limonoids: Structure–activity Relationship Studies and Anticancer Properties. *Studies in Natural Products Chemistry* 59, 375–399. doi: 10.1016/B978-0-444-64179-3.00011-6.
- Wang, L.H., Wu, C.F., Rajasekaran, N., and Shin, Y.K., 2018. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cellular Physiology and Biochemistry* 51, 2647–2693. doi: 10.1159/000495956.



- Witantri, R.G., Ruspendi, E.C.A., and Saputro, D.S., 2015. Keanekaragaman Pohon Berpotensi Obat Antikanker di Kawasan Kampus Kentingan Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah. In: *Conference: Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia* 1(3), pp. 477–483.
- Wong, C.P., Kaneda, T., Hadi, A.H.A., and Morita, H., 2014. Ceramicine B, A Limonoid with Anti-lipid Droplets Accumulation Activity from *Chisocheton ceramicus*. *Journal of Natural Medicines* 68(1), 22–30. doi: 10.1007/s11418-013-0755-2.
- Wong, C.P., Shimada, M., Nagakura, Y., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Awang, K., Hadi, A.H.A., Mohamad, K., Shiro, M., and Morita, H., 2011. Ceramicines E–I, New Limonoids from *Chisocheton ceramicus*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 59(3), 407–411.
- Wong, C.P., Shimada, M., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Hadi, A.H.A., Osamu, S., and Morita, H., 2012. Ceramicines J–L, New Limonoids from *Chisocheton ceramicus*. *Journal of Natural Medicines* 66(3), 566–570. doi: 10.1007/s11418-011-0616-9.
- Yadav, R., Pednekar, A., Avalaskar, A., Rathi, M.R.M, and Rewachandani, Y., 2015. A Comprehensive Review on *Meliaceae* Family. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* 3(8), 1573–1577.
- Yang, M.H., Wang, J.G., Luo, J.G., Wang, X.B., and Kong, L.Y., 2011. Chisopanins A–K, 11 New Protolimonoids from *Chisocheton paniculatus* and their Anti-inflammatory Activities. *Bioorganic and Medical Chemistry* 19(4), 1409–1417. doi: 10.1016/j.bmc.2011.01.007.
- Zhang, Y., and Xu, H., 2017. Recent Progress in the Chemistry and Biology of Limonoids. *Royal Society of Chemistry Advances* 7(56), 35191–35220. doi: 10.1039/C7RA04715K.