

Myrtaceae Anticancer Activities

Hesti Renggana^{1,2}, Yuni Elsa Hadisaputri¹, Anas Subarnas¹

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Jl. Sumedang Bandung Raya KM 21, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia

²Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut
Jl Jati No 42B Tarogong Kaler Kab. Garut, Jawa Barat, Indonesia

Corresponding author: Hesti Renggana (hesti.renggana@gmail.com)

ARTICLE HISTORY

Received: 20 May 2018

Revised: 20 June 2018

Accepted: 15 July 2018

Abstract

Plants are a source of various secondary metabolites, which are often used in anticancer activities. Finding new anticancer drugs from herbal sources is more important in both biology and pharmacological activities. Therefore, the purpose of this article review is to identify anticancer agents from 6 plants that have anticancer activity from family myrtaceae. From the literature data, the family of myrtaceae which has anticancer activity includes *Callistemon citrinus* (Curtis) *skeel*, *Syzygium aromaticum* L., *Psidium guajava* L., *Myrcia bella* Cambess, *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk, and *Syzygium cumini* L.

Keywords: anti cancer, myrtaceae

AKTIVITAS ANTIKANKER FAMILI MYRTACEAE

Abstrak

Tanaman adalah sumber dari berbagai metabolit sekunder, yang sering digunakan dalam aktivitas antikanker. Menemukan obat antikanker baru dari sumber herbal lebih penting baik dalam biologi maupun kegiatan farmakologis. Oleh karena itu, tujuan dari review artikel ini adalah untuk mengidentifikasi agen antikanker dari 6 tanaman yang memiliki aktivitas antikanker dari famili myrtaceae. Dari data literatur famili myrtaceae yang memiliki aktivitas sebagai anti kanker diantaranya *Callistemon citrinus* (Curtis) *skeel*, *Syzygium aromaticum* L., *Psidium guajava* L., *Myrcia bella* Cambess, *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk, dan *Syzygium cumini* L.

Kata kunci : anti kanker, myrtaceae

Pendahuluan

Kanker adalah sindrom metabolik yang merupakan salah satu penyebab kematian, tanpa diketahui perkembangan mulai dari diagnosis penyakit, pengobatan dan pencegahan^[1-3]. Kanker adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dengan jumlah kasus terus menerus meningkat, dan

diperkirakan menjadi 21 juta pada tahun 2030 ^[4,5]. Proliferasi yang tidak terkendali pada sel normal yang menghasilkan ketidakstabilan genetik dan perubahan dalam sel dan jaringan yang mengubah sel normal menjadi sel ganas. Ketidakstabilan genetik ini termasuk mutasi pada gen perbaikan DNA (p21, p22, p27, p51, p53), gen penekan tumor (p53, NF1, NF2, RB), onkogen [MYC, RAF, Bcl-2, RAS (akselerator biologi)] dan gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel ^[6]. Hampir 80% di dunia tergantung pada obat-obatan tradisional dan lebih dari 60% obat antikanker yang digunakan secara klinis adalah turunan dari tanaman obat ^[7,8]. Menurut survei literatur, ada banyak obat antikanker yang digunakan secara klinis dan direkomendasikan untuk pengobatan kanker ^[9,10].

Salah satu famili yang memiliki aktivitas sebagai antikanker salah satunya adalah Famili Myrtaceae. Famili Myrtaceae bersifat pantropis, dapat tumbuh di Amerika Selatan, Asia Tenggara, dan Australia. Kingdom Plantae, Divisi Magnoliophyta, Kelas Magnoliopsida, ordo Myrtales yang termasuk Famili Myrtaceae seperti *Syzygium aromaticum*, *Pimenta dioica*, *Pimenta racemosa*, *Psidium guajava*, *Myrciaria*, *Eugenia*, *Syzygium*, *Plinia*, *Luma* dan sebagainya ^[10].

Salah satu senyawa andalan dalam kemoterapi kanker adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa heterogen polifenol stabil yang diklasifikasikan menjadi 9 kelas, yaitu flavonol, flavon, flavanon, flavan-3-ols, antosianin, isoflavon, proantosianidin, auron, dan kalkon. Berbagai macam aktivitas farmakologi dimiliki oleh flavonoid, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker ^[11]. Flavonoid (C6-C3-C6) memiliki struktur kimia yang mengandung dua cincin aromatik fenil (α, β) dan sebuah cincin heterosiklik ^[11].

Metode Penelitian

Metode penelitian dengan menggunakan studi literatur dengan menelaah 49 jurnal terkait aktivitas antikanker. Hasil dari berbagai telaah literatur ini akan digunakan untuk mengidentifikasi aktivitas antikanker dari famili Myrtaceae.

Hasil



Gambar 1. *Callistemon citrinus* (curtis) skeels



Gambar 2. *Syzygium aromaticum* (L.) Merr



Gambar 3. *Psidium guajava* L



Gambar 4. *Myrcia bella* Cambess



Gambar 5. *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk



Gambar 6 *Syzygium cumini* (L.)

Pembahasan

Callistemon citrinus (curtis) skeels merupakan tanaman hias, dikenal sebagai tanaman sikat botol dan didistribusikan secara luas di timur dan tenggara Australia^[13]. Tanaman yang berbunga sepanjang tahun ini memiliki bunga unik, seperti sikat botol berwarna merah. Daun hijau berbentuk lonjong terlihat menjurai dan sangat atraktif jika tertiup angin^[15]. Spesies *Callistemon* telah digunakan dalam pengobatan tradisional Cina untuk pengobatan haemoroid^[13]. Selain itu memiliki aktivitas antibakteri^[14], antijamur^[16], aktivitas antelmintik^[17], dan aktivitas antikanker terhadap *cell line* leukemia^[18]. Baru-baru ini kami telah melaporkan peningkatan aktivitas antioksidan dalam ekstrak etanol dan metanol (EE dan ME) dari *Callistemon citrinus* (curtis) skeels tetapi secara signifikan mengurangi aktivitas dalam ekstrak n-heksana (HE). Dalam studi ini, sitotoksitas dari ketiga pelarut diuji terhadap A431, MG-63 dan sel HaCaT dengan uji MTT. HE telah menunjukkan peningkatan efek antiproliferasi terhadap sel kanker tetapi ditentang oleh sel-sel non-ganas. Analisis HPLC dan GC-

MS mengungkapkan adanya 1,8-Cineole sebagai senyawa utama dalam HE, ekstrak bioaktif dimurnikan. Selanjutnya, ini akan disebut HE-C dan digunakan untuk analisis lebih lanjut untuk memahami cara kerjanya pada induksi apoptosis / nekrosis. *Alamar blue* assay HE-C menunjukkan sitotoksitas dan perubahan karakteristik morfologi, yang dikonfirmasi oleh pewarnaan AO / EB menggunakan mikroskop fluoresensi, fitur ultra-struktural dari apoptosis menggunakan SEM dan TEM. HE-C menginduksi kematian sel juga dideteksi oleh FACS menggunakan FITC-Annexin-V dan Propidium iodide. Generasi ROS dipantau menggunakan DCF-DA oleh *flow cytometry*. Hasil keseluruhan membuktikan bahwa ekstrak selektif (HE-C) yang mengandung 1,8-Cineole telah menunjukkan aktivitas anti kanker dengan penggunaan dosis yang berbeda, dan kematian sel diinduksi melalui apoptosis yang dimediasi

ROS. Hasil penelitian menemukan potensi 1,8-Cineole sebagai obat baru untuk membunuh sel-sel kanker^[19].

Syzygium aromaticum (L.) Merr, dikenal dengan cengkeh, digunakan sebagai bumbu dapur dan obat. Sumber yang kaya minyak esensial dan senyawa fenolik, asam galat dan flavonoid^[21]. Aktivitas farmakologi minyak cengkeh dan komponen utama eugenol digunakan sebagai antibakteri, antijamur, analgesik, antispasmodik, antikarminatif, antiseptik, dan efek insektisida^[20,21]. antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, hipolipidemik, hepatoprotektif, antivirus dan antikanker^[20,21,22]. Ekstrak air dan alkohol dari tunas cengkeh yang kaya polifenol, seperti asam galat, asam ellagic, tanin, flavonoid dan glikosida^[23,24,25]. Berbagai laporan tentang toksisitas minyak cengkeh dan komponen utama eugenol, maka perlu di evaluasi keamanan ekstrak polifenik tunas cengkeh, untuk mempertimbangkan efek farmakologis yang menguntungkan dan penggunaan polifenol cengkeh sebagai diet suplemen^[23,24,25], penelitian ini menyelidiki keamanan ekstrak polifenik standar dari tunas cengkeh (Clovinol), dengan metode oral akut (5 g / kg bb selama 14 hari) dan subkronis (0,25, 0,5 dan 1 g/kg bb selama 90 hari) studi toksisitas pada tikus Wistar dan studi mutagenisitas menggunakan strain *Salmonella typhimurium*. Pemberian Clovinol tidak menghasilkan perubahan signifikan secara toksikologi dalam pengamatan klinis / perilaku, pemeriksaan mata, berat badan, berat organ, konsumsi pakan, urinalisis, hematologi dan parameter biokimia klinis bila dibandingkan dengan kelompok hewan yang tidak diobati, menunjukkan tidak ada efek samping (NOAEL) pada 1000 mg/ kg bb/hari; dosis tertinggi diuji dan tidak menunjukkan perubahan histopatologi terkait pengobatan. Clovinol tidak menunjukkan genotoksitas ketika diuji pada toksisitas akut 98, 100 dan 102 hari dengan atau tanpa aktivasi metabolik. Hasil menunjukkan potensi antimutagenik yang signifikan terhadap mutagen natrium azida, NPD dan tembakau serta terhadap 2-acetamidoflene, yang membutuhkan aktivasi metabolik untuk mutagenisitas^[26].

Psidium guajava L yang umumnya dikenal sebagai jambu biji, merupakan tanaman asli di Amerika tropis dan telah lama naturalisasi di Asia Tenggara. Bagian kulit telah digunakan untuk mengobati diare pada anak-anak, daun digunakan untuk batuk, gangguan paru, luka, dan bisul. Buah sebagai pendingin, pencahar, dan antelmintik^[27] Minyak esensial dari daun jambu biji memiliki senyawa, 1,8-cineole dan *trans-caryophyllene*^[28,29,30]. Studi farmakologi melaporkan aktivitas anti proliferasi, anti oksidan dan antimikroba^[33,33]. Hal ini membuktikan bahwa daun jambu biji memiliki minyak esensial mengandung berbagai senyawa potensial yang bermanfaat bagi manusia dan memiliki kandungan fenolik yang sangat tinggi. Penelitian ini mengungkapkan bahwa daun jambu biji merupakan sumber moderat antioksidan alami^[34]. Infus dari ketiga kultivar jambu biji yang diuji (Paluma, Pedro Sato dan Roxa) efisien dalam mengurangi fiksasi mutasi (MR tinggi) dan juga dalam mengurangi kerusakan DNA (DR tinggi). Ini menunjukkan efek antimutagenik dengan aksi desmutagenik dan bio-antimutagenik bersama. Untuk mendapatkan informasi lebih banyak mengenai potensi antimutagenik jambu biji, harus dilakukan analisis kimia yang lebih rinci dari komposisi kimia tanaman. Selain itu, penelitian lebih lanjut, dengan model yang berbeda, termasuk sel manusia, sedang dilakukan untuk membuktikan aplikasi jambu biji sebagai terapi^[34].

Myrcia bella Cambess, dikenal sebagai "mercurinho"^[35] digunakan sebagai obat tradisional rakyat Brazil dan dimanfaatkan sebagai obat herbal komersial untuk pengobatan diabetes mellitus^[36]. Ekstrak dari daun *Myrcia bella* Cambess memiliki sifat hipoglikemik^[37]. Genus *Myrcia* pada saluran pencernaan dan aktivitas hipoglikemik, antiproliferasi, oksidan / antioksidan dan aktivitas mutagenik dari ekstrak hydroalcoholic *Myrcia bella* Cambess di sel lambung manusia normal dan tumor^[38]. Ekstrak *Myrcia bella* Cambess menginduksi sitotoksitas dalam sel tumor pada konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan sel-sel normal sebagaimana

dinilai oleh MTT assay. Selain itu, ekstrak *Myrcia bella Cambess* menginduksi nekrosis berdasarkan acridine pewarnaan oranye/ethidium bromide. Efek antiproliferatif dibuktikan dalam siklus sel fase G2 / M terdeteksi oleh aliran cytometry dan penurunan indeks divisi nuklir menggunakan cytokinesis micronucleus cytome assay. Sel diperlakukan dengan ekstrak *Myrcia bella Cambess* dikombinasikan dengan doxorubicin (DXR) menunjukkan peningkatan NUBD, yang mungkin terkait dengan amplifikasi gen CCND1. Antimutagenik efek juga diamati dan mungkin terkait dengan aktivitas antioksidan yang terdeteksi. Temuan Konsentrasi tinggi dari sitotoksitas yang diinduksi MB dan kematian sel oleh nekrosis; efek antiproliferatif dikaitkan dengan G2 / M ; dan aktivitas anti-oksidannya dapat bertanggung jawab untuk efek antimutagenik yang diamati dan untuk efek protektif terhadap gangguan gastrointestinal^[38].

Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk dikenal juga dengan pohon cemara, tumbuh melimpah asli Asia Tenggara, dengan bunga merah muda dan buah berwarna ungu^[39]. *R. tomentosa* digunakan dalam pengobatan tradisional Cina untuk mengobati infeksi saluran kemih^[40]. Pada awal 2000 peneliti mengidentifikasi zat aktif dan menguji ekstrak dari bagian-bagian tumbuhan, fraksi dan senyawa terisolasi untuk antibakteri, antimalaria, antijamur, antioksidan, antiinflamasi dan osteogenik^[40]. Studi fitokimia tanaman ini menunjukkan adanya senyawa fenolik asam quinic, asam galat dan asam caffeik^[41]. Piceatannol, komponen stilbene, senyawa fenolik utama ada di buah *R. tomentosa*^[42]. Berbagai senyawa termasuk acylphloroglucinol, flavonoid, tanin, triterpen^[43] dan anthocyanin^[44]. Antioksidan telah digunakan untuk menghambat apoptosis dan terbukti bahwa banyak antioksidan memiliki efek antikanker atau antikarsinogenik^[45]. Potensi antiproliferatif ekstrak *R. tomentosa* dari pelarut yang berbeda dievaluasi secara in vitro pada HepG2, MCF-7 dan Garis sel HT 29 sementara aktivitas antioksidan dipantau dengan uji radikal (DPPH) dan uji b-karoten. Menurut IC50 yang didapat, ekstrak etil asetat menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang signifikan setelah 72 jam pengobatan. Ekstrak metanol menunjukkan signifikan aktivitas antioksidan dalam DPPH karena adanya flavonoid tinggi dan kandungan fenolik total. Secara bersama-sama, hasil ekstrak menunjukkan *R. tomentosa* sebagai sumber potensial khasiat antioksidan dan antiproliferatif^[46]

Syzygium cumini (L.) yang dikenal dengan jambiang. Tanaman ini memiliki buah berwarna ungu atau kebiru-biruan, banyak dikonsumsi dan juga digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit seperti astringen, antiskorbut, diuretik, antidiabetes, antileishmania^[47], dan pengobatan untuk diare kronis^[48]. *Syzygium cumini* (L.) memiliki antioksidan kuat dan potensi anti-genotoksik^[49]. Aktivitas sitotoksik ekstrak biji *S. Cumini* L. pada berbagai jalur sel kanker diperiksa dengan MTS dengan waktu paparan sitotoksitas selama 48 jam. Fraksi metanol ekstrak etanol dari biji *S. cumini* ditemukan memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan. Fraksi bioaktif ini selanjutnya diuji terhadap aktivitas antikanker pada berbagai jenis kanker dan menunjukkan potensinya. Karakterisasi struktural dari fraksi bioaktif dicapai dengan menggunakan analisis kromatografi tinggi kinerja cair^[49].

Kesimpulan

Dari hasil tinjauan 49 jurnal dapat disimpulkan bahwa dari ke 6 tanaman famili Myrtaceae memiliki aktivitas farmakologis sebagai antikanker, seperti *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels, *Syzygium aromaticum* L, *Psidium guajava* L, *Myra ciabella Cambess*, *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. , dan *Syzygium cumini* L. Famili Myrtaceae adalah sekelompok tanaman yang berpotensi berfungsi sebagai kandidat antikanker dari bahan-bahan alami.

Daftar Pustaka

1. He L, Gu J, Lim LY, Yuan ZX, Mo J. Nanomedicine-mediated therapies to target breast cancer stem cells. *Front Pharmacol* 2016; 7: 313.
2. Qin W, Huang G, Chen Z, Zhang Y. Nanomaterials in targeting cancer stem cells for cancer therapy. *Front Pharmacol* 2017; 8: 1.
3. Zhang LQ, Lv RW, Qu XD, Chen XJ, Lu HS, Wang Y, et al. Aloesin suppresses cell growth and metastasis in ovarian cancer SKOV3 cells through the inhibition of the MAPK signaling pathway. *Anal Cell Pathol* 2017; 2017: 1-6.
4. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2016*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2016.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
6. Krishnamurthi K. Screening of natural products for anticancer and antidiabetic properties. *Cancer* 2007; 3: 4.
7. Cragg GM, Newman DJ, Yang SS. Natural product extracts of plant and marine origin having antileukemia potential. The NCI experience. *J Nat Prod* 2016; 69: 488-98.
8. Han H. Medicinal plants in light of history: recognized therapeutic modality. *J Evid Based Complement Altern Med* 2014; 19: 216-9.
9. Weaver BA. How taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(18): 2677-81.
10. Singh S, Bhupender S, Kanwar SS, Kumar A. Lead phytochemicals for anticancer drug development. *Front Plant Sci* 2016; 7: 1667.
11. Mahapatra, D.K., S.K. Bharti, V. Asati. 2015. Anti-cancer chalcones: structural and molecular target perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 98 :6–114.
12. Kaˆhkoˆnen, M. P., Hopia, A. I., & Heinonen, M. (2001). Berry phenolics and their antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(8), 4076–4082
13. Reynertson, KA, Yang, H., Jiang, B., Basile, MJ, & Kennelly, EJ (2008). Quantitative analysis of phenolic constituents from fourteen antiradical Myrtaceae edible fruits, 109, 883-890. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.01.021>
14. Yadav, SS, Meshram, GA, Shinde, D., & Patil, RC (2011). Antibacterial and Anticancer Activity of Bioactive Fraction of *Syzygium cumini* L. Seeds. *Bogor Institute of Agriculture*, 18 (3), 118-122.
15. <http://tanamanhiaslanskap.blogspot.com/2017/05/sikat-botol-callistemon-citrinus.html>
16. S. Gupta, A. Kumar, K. Srivastava, S.K. Srivastava, S.P.S. Lugman, Antimicrobial activity and chemical composition of *Callistemon comboynesis* and *C. Citrinus* leaf essential oils from the northern plains of India, *Nat. Prod. Commun.* 3 (2008) 1931–1934.

17. D. Pal, A.K. Pathak, Evaluation of anthelmintic activity of leaves of *Callistemoncitrinus* Curtis, *Asian J. Chem.* 19 (2007) 2839–2842.
18. H. Moteki, H. Hibasami, Y. Yamada, H. Katsuzaki, K. Imai, T. Komiya, Specific induction of apoptosis by 1,8-Cineole in two human leukemia cell lines, but not in human stomach cancer cell line, *Oncol. Rep.* 9 (2002) 747–760.
19. Sampath, S., Veeramani, V., & Shankar, G. (2017). ScienceDirect Evaluation of in vitro anticancer activity of 1,8-Cineole – containing n-hexane extract of *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels plant and its apoptotic potential. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 93, 296–307.
20. K. Chaieb, H. Hajlaoui, T. Zmantar, A.B. Kahla-Nakbi, M. Rouabhia, K. Mahdouani, A. Bakhrouf, The chemical composition and biological activity of clove essential oil *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review, *Phytother. Res.* 21 (6) (2007) 501–506.
21. G.P. Kamatou, I. Vermaak, A.M. Viljoen, Eugenol—from the remote Malukul Islands to the international market place: a review of a remarkable and versatile molecule, *Molecules* 17 (6) (2012) 6953–6981.
22. M. Mittal, N. Gupta, P. Parashar, V. Mehra, M. Khatri, Phytochemical evaluation and pharmacological activity of *Syzygium aromaticum*: a comprehensive review, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6 (8) (2014) 67–72.
23. S. Ahmad, A. Latif, I.A. Qasmi, Effect of 50% ethanolic extract of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr & Perry (clove) on sexual behaviour of normal male rats, *BMC Complement*
24. A. Issac, G. Gopakumar, R. Kuttan, B. Maliakel, I.M. Krishnakumar, Safety and anti-ulcerogenic activity of a novel polyphenol-rich extract of clove buds (*Syzygium aromaticum* L.), *Food Funct.* 6 (3) (2015) 842–852.
25. N.M. Johannah, R.M. Renny, G. Gopakumar, B. Maliakel, D. Sureshkumar, I.M. Krishnakumar, Beyond the flavour: a de-flavoured polyphenol rich extract of clove buds (*Syzygium aromaticum* L.) as a novel dietary antioxidant ingredient, *Food Funct.* 6 (10) (2015) 3373–3382.
26. Mishra, A. K., Sahu, N., Mishra, A., Ghosh, A. K., Jha, S., & Chattopadhyay, P. (2010). Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of essential oil of *Eucalyptus* leaf. *Pharmacognosy Journal*, 2(16), 25–28. [https://doi.org/10.1016/S0975-3575\(10\)80045-8](https://doi.org/10.1016/S0975-3575(10)80045-8)
27. Shen SC, Chen FC, Wu NJ. Effect of guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *Phytother. Res.* 2008; 2:1458-1464.
28. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology* 2008;46:446–475.
29. Chen HC, Sheu MJ, Lin LY, Wu CM. Chemical composition of the leaf essential oil of *Psidium guajava* L. from Taiwan. *J Essent Oil Res* 2007;19:345-347.
30. Cole RA, Setzer WN. Chemical composition of the leaf essential oil of

- Psidiumguajava from Monteverde, Costa Rica. *J EssentOil-Bear Plants* 2007;10: 365-373.
31. Li J, Chen F, Luo J. GC-MS analysis of essential oil from the leaves of *Psidiumguajava*. *Zhong Yao Cai* 1999;22: 78-80.
 32. Manosroi J, Dhumtanom P, Manosroi A. Anti-proliferative activity of essential oil extracted from Thai medicinal plants on KB and P388 cell lines. *Cancer Lett* 2006;235:114-120.
 33. Sacchetti G, Maietti S, Muzzoli MV, Scaglianti M, Manfredini S, Radice M, Bruni R. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. *Food Chem* 2005;91:621-632
 34. Lee, W. C., Mahmud, R., Pillai, S., Perumal, S., & Ismail, S. (2012). Antioxidant Activities of Essential Oil of *Psidium Guajava* L. Leaves. *APCBEE Procedia*, 2, 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.06.016>
 35. Pott, A., Pott, V.J., Souza, T.W., 2006. *Plantas daninhas de pastagens na região decerrados*, pp. 15.
 36. Saldanha, L.L., Vilegas, W., Dokkedal, A.L., 2013. Characterization of flavonoids and phenolic acids in *Myrciabella Cambess.* using FIA-ESI-IT-MS(n) and HPLC-PADESI-IT-MS combined with NMR. *Molecules* 18, 8402–8416.
 37. Vareda, P.M.P., Saldanha, L.L., Camaforte, N.A.P.D., Violato, N.M., Dokkedal, A.L., Bosqueiro, J.R., 2014. *Myrciabella* Leaf extract presents hypoglycemic activity via PI3k/Akt insulin signaling pathway. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, 1–10
 38. Mara, J., Flávia, A., Specian, L., Luis, D., Tuttis, K., Vilegas, W., ... parecida, E. (2015). Antimutagenicity and induction of antioxidant defense by flavonoid rich extract of *Myrcia bella* Cambess. in normal and tumor gastric cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 176, 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.003>
 39. Winotai, A., Wright, T., Goolsby, J.A., 2005. Herbivores in Thailand on *Rhodomyrtus tomentosa* (Myrtaceae), an invasive weed in Florida. *Fla. Entomol.* 88, 104e105.
 40. Limsuwan, S., Kayser, O., Voravuthikunchai, S.P., 2012. Antibacterial activity of *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. leaf extract against clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2012, 1e6.
 41. Maskam, M.F., Mohamad, J., Abdulla, M.A., Afzan, A., Wasiman, I., 2014. Antioxidant activity of *Rhodomyrtus tomentosa* (Kemunting) fruits and its effect on lipid profile in induced-cholesterol New Zealand white rabbits. *Sains Malays.* 43, 1673e1684.
 42. Lai, T.N.H., Andre, C., Rogez, H., Mignolet, E., Nguyen, T.B.T., Larondelle, Y., 2015. Nutritional composition and antioxidant properties of the sim fruit (*Rhodomyrtus tomentosa*). *Food Chem.* 168, 410e416.
 43. Tung, N.H., Ding, Y., Choi, E.M., Kiem, P.V., Minh, C.V., Kim, Y.H., 2009. New anthracene glycosides from *Rhodomyrtus tomentosa* stimulate osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells. *Archiv. Pharmacol Resear.* 32, 515e520.

44. Tung, N.H., Ding, Y., Choi, E.M., Kiem, P.V., Minh, C.V., Kim, Y.H., 2009. Newanthracene glycosides from *Rhodomyrtus tomentosa* stimulate osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells. *Archiv. Pharmacol Resear.* 32, 515e520.
45. Bennett, L.L., Rojas, S., Seefeldt, T., 2012. Role of antioxidants in the prevention of cancer. *J. Exp. Clin. Med.* 4, 215e222.
46. Abd, H., Mutazah, R., Yusoff, M. M., Ashikin, N., Karim, A., Faizal, A., & Razis, A. (2016). Comparative analysis of antioxidant and antiproliferative activities of *Rhodomyrtus tomentosa* extracts prepared with various solvents. *Food and Chemical Toxicology*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.10.004>
47. Nazif NM. 2007. The anthocyanin components and cytotoxic activity of *Syzygium cumini* (L.) fruits growing in Egypt. *Natl Prod Sci* 13: 135-139
48. Barh D, G. Viswanathan 2008. *Syzygium Cumini* Inhibits Growth and induces apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines: A Primary Study. *ecancermedicalscience* DOI: 10.3332 / ecancer.2008.83
49. YADAV, S. S., MESHARAM, G., SHINDE, D., PATIL, R., MANOHAR, S. M., & UPADHYE, M. V. (2011). Antibacterial and Anticancer Activity of Bioactive Fraction of *Syzygium cumini* L. Seeds. *HAYATI Journal of Biosciences*, 18(3), 118–122. <https://doi.org/10.4308/hjb.18.3.118>