

UJI *IN SILICO* SENYAWA PHYTOL HASIL EKSTRAK DAUN ZODIA (*EVODIA SUAVEOLENS*) SEBAGAI ANTIKANKER

In Silico Studies of Compound Phytol from Zodia Leaf Extract (Evodia suaveolens) as Anticancer

M. Ongky Muji Handoyo

Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas MIPA Universitas Negeri Surabaya
ongkyhandoyo.17030204024@mhs.unesa.ac.id

Yuliani

Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas MIPA Universitas Negeri Surabaya
yuliani@unesa.ac.id

Erlix Rakhmad Purnama

Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas MIPA Universitas Negeri Surabaya
erlixpurnama@unesa.ac.id

Abstrak

Kanker merupakan penyakit mematikan ditandai dengan proliferasi sel atau pembelahan sel yang tidak terkontrol. Pengobatan kanker dengan pembedahan dan radioterapi paling efektif untuk kanker lokal dan non-metastasis. Selain pengobatan secara medis, pasien penderita kanker juga menggunakan pengobatan herbal karena lebih rendahnya efek samping yang diberikan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas senyawa phytol hasil ekstrak daun Zodia (*Evodia suaveolens*) sebagai antikanker secara *in silico*. Teknik penelitian ini secara *in silico* dimana menggunakan aplikasi komputer yang melakukan kajian interaksi sekaligus memprediksi aktivitas senyawa hipotetik. Beberapa langkah yang dilakukan yaitu tahap preparasi sampel (koleksi ligan senyawa, koleksi protein, sterilisasi dan minimasi), tahapan *molecular docking* lalu tahapan visualisasi. Tanaman Zodia terbukti memiliki aktivitas antikanker baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dengan mengurangi aktivitas hambat pada proses proliferasi, metastasis, dan invasi, dan juga merangsang proses apoptosis berbagai jenis sel tumor. Pada penelitian ini menggunakan senyawa Phytol yang merupakan salah satu dari sekian banyak senyawa yang terkandung di dalam ekstrak daun Zodia, dan memiliki potensi sebagai antikanker kolorektal secara *in silico*. Hasil penelitian ini yaitu *molecular docking* antara senyawa phytol dengan protein ALK berupa data nilai *binding affinity* sebesar -5,8 kcal/mol dan nilai RMSD 1,448 Å. Senyawa phytol tidak efektif untuk dijadikan calon obat antikanker kolorektal, dilihat dari bioaktivitas senyawa phytol yang terlihat adanya aktivitas antiinflamasi dari adanya penghambatan migrasi neutrophil, dan mengurangi inflamasi interleukin (IL-1 β) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) dan stres oksidatif.

Kata kunci: Kanker, Phytol, Zodia, *In Silico*

Abstract

Cancer is a deadly disease characterized by uncontrolled cell proliferation or cell division. Treatment of cancer with surgery and radiotherapy is most effective for local and non-metastatic cancers. In addition to medical treatment, cancer patients also use herbal treatments because of the lower side effects given. The purpose of this study is to find out the activity of phytol compounds resulting from Zodia leaf extract (*Evodia suaveolens*) as an anticancer *in silico*. This research technique is *in silico* where using computer application that conducts interaction studies while predicting the activity of hypothetical compounds. Some of the steps performed are the sample preparation stage (collection ligand compound, protein collection, sterilization and minimization), molecular docking stage and visualization stage. Zodia plants are proven to have anticancer activity both *in vitro* and *in vivo* by reducing the activity of slaves in the process of proliferation, metastasis, and invasion, and also stimulate the apoptosis process of various types of tumor cells. In this study using Phytol compound which is one of the many compounds contained in Zodia leaf extract, and has the potential as a colorectal anticancer *in silico*. The result of this study is molecular docking between phytol compounds and ALK proteins in the form of binding affinity value data of -5.8 kcal / mol and RMSD value of 1.448 Å. Phytol compounds are not effective to be candidates for colorectal anticancer drugs, judging by the bioactivity of phytol compounds that are seen the presence of anti-inflammatory activity of adanya inhibition of neutrophil migration, and reduce inflammation of interleukin (IL-1 β) and *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) and oxidative stress.

Keywords: Cancer, Phytol, Zodia, *In Silico*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang dapat mengancam kehidupan manusia dan ditandai dengan adanya proliferasi sel atau pembelahan sel yang tidak terkendali (Widyastuti D. A., 2018). Berdasarkan data dari WHO dan IARC pada tahun 2018, telah terhitung sekitar 9,6 juta kematian di seluruh dunia dan penyakit kanker menjadi penyebab utamanya. Kanker kolorektal menjadi kasus tertinggi ke tiga di dunia dengan 1,8 juta kasus setelah kanker paru-paru dan payudara (WHO, 2018). Kanker kolorektal dapat terjadi salah satunya dengan terjadi mutasi gen pada protein *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) (Bavi *et al.*, 2013).

Radioterapi dan pembedahan merupakan pengobatan yang paling efektif untuk penyembuhan kanker local dan non-metastasis, tetapi pengobatan tersebut menjadi tidak efektif apabila kanker telah menyebar ke seluruh tubuh. Pada saat ini pengobatan medis seperti Kemoterapi, hormon dan terapi biologis menjadi pilihan untuk mengobati penyakit kanker metastatik dikarenakan dapat menyembuhkan melalui peredaran darah (Wijaya, Aprillianie, & Muchtaridi, 2017).

Selama ini pengobatan kanker dilakukan setelah menyebar ganas keseluruh tubuh, sehingga sel kanker tersebut menjadi sulit untuk dimatikan dan penyakit kanker cenderung tidak dapat disembuhkan. Jika kita dapat mendiagnosis kanker sejak dini maka penggunaan uang untuk kesehatan akan berubah dan mengurangi biaya yang dibutuhkan untuk menyembuhkan pasien penderita kanker (O'Donnell, 2018). Selama ini penderita kanker selain menggunakan pengobatan medis, juga menggunakan pengobatan herbal. Tingginya minat pasien terhadap obat herbal disebabkan oleh lebih rendahnya efek samping yang diberikan (Radji, Aldrat, Harahap, & Irawan, 2010).

Tanaman Zodia (*Evodia saueolens*) merupakan salah satu tanaman herbal yang ada di Indonesia dan juga termasuk tanaman endemik Indonesia. *Evodia saueolens* merupakan tumbuhan perdu dari famili Rutaceae, golongan Magnoliopsida, dan ordo Sapindales. Tinggi tanaman berkisar antara 50 cm sampai 200 cm dengan tinggi ± 75 cm. Morfologi daun Zodia memiliki bentuk pipih memanjang, warna hijau kekuningan, agak lentur dengan panjang daun ± 2 sampai 20 cm, serta bisa tumbuh optimal pada ketinggian 400-2000 Mdpl (Iriani & Yanuastri, 2020). Menurut studi yang dilakukan (Jiang & Hu, 2009), kandungan senyawa evodiamine dalam Zodia (*Evodia saueolens*) terbukti memiliki aktivitas antikanker baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dengan mengurangi aktivitas hambat pada proses proliferasi, metastasis, dan invasi, dan juga merangsang proses apoptosis berbagai jenis sel tumor. Pada penelitian ini menggunakan senyawa Phytol yang salah satu di antara

banyak senyawa yang terdapat di dalam ekstrak daun Zodia, dan memiliki potensi sebagai antikanker kolorektal secara *in silico* (Sanora, Mastura, Handoyo, & Purnama, 2019).

Pada penelitian ini menggunakan teknik *in silico* yang aktivitas utamanya menggunakan aplikasi komputer dimana dapat mengkaji interaksi senyawa hipotetik dengan reseptor dalam bentuk 2D maupun 3D, serta memprediksi aktivitas senyawa hipotetik dan menunjukkan berbagai senyawa dengan nilai aktivitas rendah (Istyanto, 2015). Aktivitas biokomputasi ditunjukkan dengan mencari ligan yang mengarah pada kecocokan prediksi afinitas ikatan dan kesesuaian lokasi pengikatan. Penyeleksian senyawa yang berkaitan dengan farmakologi membutuhkan dana, energi, dan sumber daya manusia yang besar, serta waktu yang dibutuhkan juga lama (Yanuar, *et al.*, 2011), sehingga dengan adanya perkembangan teknologi biokomputasi, kendala tersebut akan dapat diatasi. Dari pemaparan diatas, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas senyawa phytol hasil ekstrak daun Zodia (*Evodia saueolens*) sebagai antikanker secara *in silico*.

METODE

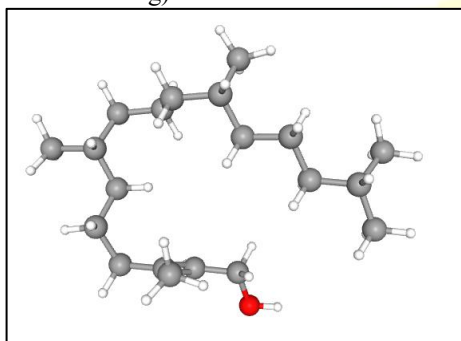
Jenis penelitian ini adalah penelitian observatif menggunakan teknik *in silico*. Pelaksanaan penelitian di Laboratorium Fisiologi Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Surabaya. Penelitian ini dilakukan pada Bulan Maret hingga Mei 2021.

Alat dipenelitian ini antara lain menggunakan laptop dengan spesifikasi intel core i3 generasi ke 10, 2,10 GHz, RAM 8 GB, tipe Windows 10 operating system 64 bit. Menggunakan *software* seperti Autodoc, PyRx, Notepad++, Discovery Studio 2021 Client. Serta menggunakan database Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>), web server Swiss Target Prediction (www.swisstargetprediction.ch). Metode yang digunakan berdasarkan pada penelitian yang dilakukan oleh Masula, A. F. *et al* (2018) dengan beberapa modifikasi. Alat uji GCMS Agilent 5973 inert msd.

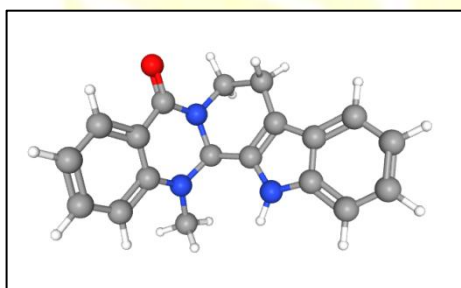
Bahan dipenelitian ini antara lain struktur 3D protein ALK kode pdb 5USQ, serta struktur 3D senyawa phytol, serta senyawa evodiamine yang dalam hal ini sebagai kontrol.



Gambar 1. Struktur 3 dimensi protein ALK (5USQ)
(Sumber : rcsb.org)



Gambar 2. Struktur 3 dimensi senyawa phytol
(Sumber : pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)



Gambar 3. Struktur 3 dimensi senyawa evodiamine
(Sumber : pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

Tahap Preparasi Sampel

Koleksi ligan senyawa phytol (ID: 5280435) dan evodiamine (ID: 442088) diunduh dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan disimpan dalam format 3D. Protein ALK dengan kode PDB 5USQ melalui website Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) diunduh dengan bentuk *.pdb. Setelah semua tersedia, maka tahap selanjutnya yaitu sterilisasi protein menggunakan software Autodoc untuk disterilisasi dengan menghilangkan molekul air, menambahkan molekul hidrogen, dan muatan parsial.

Setelah sterilisasi pada protein, maka selanjutnya dilakukan isolasi protein dari ligan asli dengan cara Isolasi protein ALK dilakukan dengan menandai ligan 8LY A 500 untuk dihapus. Hasil isolasi protein disimpan dalam format .pdb dan .pdbqt. Selanjutnya juga

dilakukan isolasi ligan asli dari protein dengan menghapus semua gugus protein ALK selain gugus 8LY A 500.

Sebelum menuju tahap docking, dilakukan minimasi pada ligan senyawa phytol, evodiamine dan ligan asli menggunakan melalui software PyRx 0.8 dan disimpan dalam format *.pdb. Setelah preparasi sampel selesai, tahap selanjutnya *molecular docking*.

Tahap Molecular Docking

Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan software PyRx dengan menambahkan protein ALK tanpa ligan asli, menambahkan semua ligan senyawa phytol, evodiamine dan ligan asli 8LY A 500. Masing-masing ligan akan berinteraksi dengan protein secara *blind docking*. Setelah *molecular docking* selesai maka diperoleh nilai *binding affinity*, *Root Mean Square Deviation* (RMSD).

Tahap Visualisasi

Visualisasi dilakukan menggunakan software Discovery Studio 2021 Client untuk menampilkan hasil *docking* secara 2D & 3D. Serta dapat memvisualisasi hasil *molecular docking* meliputi nilai *binding affinity*, nilai RMSD, berbagai jenis ikatan, dan asam amino yang menjadi lokasi penambatan ligan pada protein reseptor.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian ini yaitu data *molecular docking* berupa nilai *binding affinity* dan nilai RMSD pada tabel 1. Serta hasil visualisasi 3D ditunjukkan pada gambar 4, 5, dan 6.

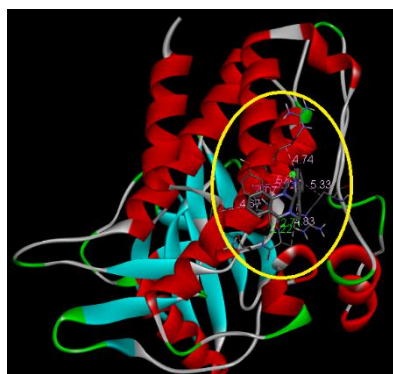
Tabel 1. Hasil *molecular docking*

Protein Target	Ligan	Jenis Kanker	<i>Binding Affinity</i> (kcal/mol)	RMSD (Å°)
ALK 5USQ	Phytol	Koloro ktral	-5,8	1,448
	Evodiamine		-7,7	2,074
	8LY A 500		-9,8	1,824

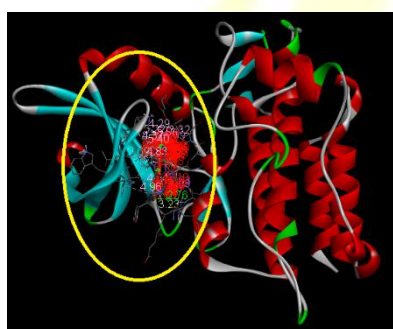
(Sumber : Dokumen Pribadi)



Gambar 4. Visualisasi *docking* ALK dengan phytol menggunakan Discovery Studio 2021
(Sumber : Dokumen Prabadi)



Gambar 5. Visualisasi *docking* ALK dengan evodiamine menggunakan Discovery Studio 2021
(Sumber : Dokumen Pribadi)



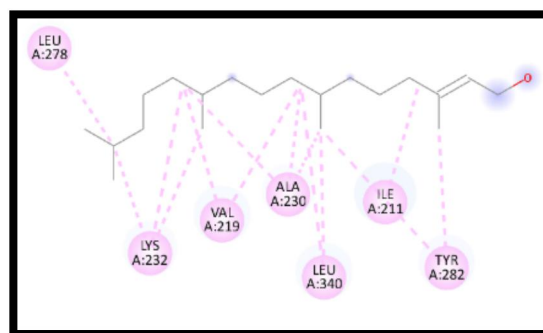
Gambar 6. Visualisasi *docking* ALK dengan 8LY A 500 menggunakan Discovery Studio 2021
(Sumber : Dokumen pribadi)

Berikut merupakan gambar 2D ditunjukkan pada gambar 7 sampai gambar 9 dan tabel 2 hasil visualisasi interaksi senyawa dengan protein target ALK beserta asam amino dan jenis interaksi ikatannya :

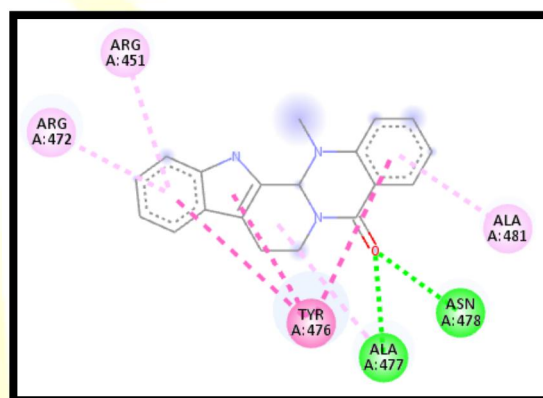
Tabel 2. Hasil visualisasi *docking*

Protein Target	Ligan	Jenis Ikatan	Asam Amino
ALK 5USQ	Phytol	Hidrofo bik	LeuA:278, LysA:232, ValA:219, AlaA:230, LeuA:340, IleA:211, TyrA:282
			ArgA:451, ArgA:472, TyrA:476, AlaA:481
	Evodiamine	Hidrofo bik	AlaA:477, AsnA:478
			ValA:219, LeuA:340, AlaA:350
	8LY A 500	Hidrofo bik	GlyA:212

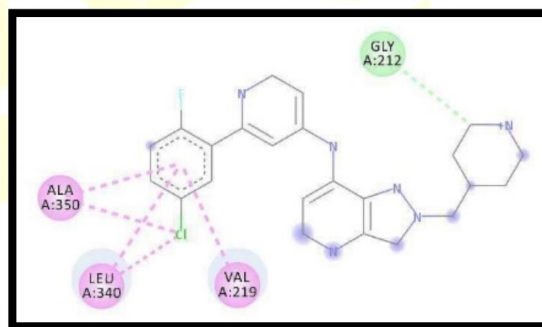
(Sumber : Dokumen Pribadi)



Gambar 7. ALK dengan Phytol menggunakan Discovery Studio 2021
(Sumber : Dokumen Pribadi)



Gambar 8. ALK dengan Evodiamine menggunakan Discovery Studio 2021
(Sumber : Dokumen Pribadi)



Gambar 9. ALK dengan 8LY A 500 menggunakan Discovery Studio 2021
(Sumber : Dokumen Pribadi)

Hasil uji *in silico* untuk melihat aktivitas pengikatan yang terjadi antara ligan senyawa dan protein target, sehingga dapat menjadi landasan untuk melakukan penelitian secara *in vivo* dan *in vitro*. Penelitian lain yang di lakukan Abdullah *et al* (2019) menunjukkan bahwa senyawa phytol bereaksi dengan baik di dalam menghambat protein Cyclin D1 secara *molecular docking* dalam berekspsi secara berlebih di dalam menginduksi proliferasi sel kolorektal (menyebabkan kanker kolorektal).

Berdasarkan hasil *docking* pada protein ALK menunjukkan perbedaan nilai *binding affinity* antara senyawa phytol, senyawa evodiamine dan ligan 8LY A 500. Nilai *binding affinity* senyawa phytol dengan protein ALK sebesar -5,8 kcal/mol, sedangkan evodiamine dengan protein ALK sebesar -7,7 kcal/mol, dan ligan 8LY dengan protein ALK A 500 sebesar -9,8 kcal/mol. Pada nilai RMSD menunjukkan bahwa pada senyawa phytol dengan protein ALK sebesar 1,448 Å, sedangkan evodiamine dengan protein ALK sebesar 2,074 Å, dan ligan 8LY A 500 dengan protein ALK sebesar 1,824 Å.

Bioaktivitas berdasarkan hasil visualisasi interaksi senyawa dengan protein target ALK beserta asam amino dan jenis interaksi ikatannya, senyawa phytol berinteraksi dengan protein target ALK berupa ikatan hidrofobik pada asam amino leusin, lisin, valin, alanin, leusin, ile, dan tirosin. Pada senyawa evodiamine berinteraksi dengan protein target ALK berupa ikatan hidrofobik dengan asam amino arginin, arginin, tirosin, alanin dan ikatan hidrogen pada asam amino alanin, asparagina. Sedangkan untuk protein ALK dengan 8LY A 500 pada ikatan hidrofobik dengan asam amino valin, leusin, alanin, dan ikatan hidrogen dengan asam amino glisin.

Berdasarkan hasil *docking* yang dilakukan dengan mengetahui nilai *binding affinity* dan RMSD menunjukkan bahwa aktivitas senyawa phytol dengan protein ALK 5USQ memiliki energi pengikatan yang lebih lemah di bandingkan evodiamine dan ligan 8LY A 500, namun senyawa phytol lebih memiliki kesesuaian pada posisi ikatan dengan protein ALK dibandingkan dengan evodiamine dan ligan 8LY A 500. Sehingga senyawa phytol dapat dijadikan sebagai alternatif obat antikanker kolorektal dengan protein ALK 5USQ karena sudah memenuhi kriteria standart untuk nilai *binding affinity* dan RMSD namun masih kurang efektif, dikarenakan senyawa evodiamine memiliki nilai *binding affinity* lebih tinggi yaitu -7,7 kcal/mol dan RMSD 2,074 Å. Semakin negatif nilai *binding affinity* (energi ikatan) maka semakin kuat ikatan yang terjadi, dan begitu sebaliknya (Purnomo, 2011). Sedangkan untuk nilai RMSD yang valid digunakan sebagai standar adalah sebesar $\leq 2\text{\AA}$ (Ruswanto, Mardhiha, Mardianingrum, & Novitriani, 2015).

Kurangnya efektivitas senyawa phytol termasuk golongan senyawa diterpenoid dikaitkan dengan perannya sebagai alkohol alami asiklik mudah larut pada larutan organik (Ariami, Farida, & Jubair, 2018). Kegunaan senyawa phytol sebagai prekursor proses pembentukan vitamin E dan vitamin K1. Fungsi lain senyawa phytol untuk memodulasi transkripsi dalam sel melalui faktor transkripsi PPAR-alpha dan reseptor retinoid X (RXR) (Pubchem, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Silva *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa senyawa phytol memiliki aktivitas anti-inflamasi pada model peradangan akut. Adanya penghambatan migrasi neutrophil, dan mengurangi inflamasi interleukin (IL-1 β) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) dan stres oksidatif.

Kanker kolorektal dapat terjadi salah satunya dengan terjadi mutasi gen pada protein Anaplastic

lymphoma kinase (ALK) yang merupakan reseptor tirosin kinase yang termasuk dalam superfamili reseptor insulin. Gen ALK terletak pada lengan pendek kromosom 2 dan pertama kali ditemukan sebagai onkogen yang diaktifkan oleh peristiwa translokasi kromosom t(2;5) (p23;q35) pada pasien anaplastic large cell lymphoma (ALCL) (Nirmawati, Zuraidah, & Billianti, 2019). Banyaknya sel kanker yang mengikat pada ALK cenderung memperoleh berbagai mutasi yang dapat membuat enzim ALK aktif secara konstitutif dengan menghambat pengikatan inhibitor pada proses pengikatan ATP (Mah, Park, Jung, Ahn, & Choi, 2017).

PENUTUP

Simpulan

Berdasarkan uji *in silico* pada penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa phytol tidak efektif untuk dijadikan calon obat antikanker kolorektal dikarenakan nilai RMSD 1,448 Å dan nilai *binding affinity* sebesar -5,8 kcal/mol. Bioaktivitas senyawa phytol yang terlihat adanya aktivitas antiinflamasi dengan adanya penghambatan migrasi neutrophil, dan mengurangi *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α), inflamasi interleukin (IL-1 β) dan stres oksidatif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M., Desmarini, D., Meilaini, S., Sari, P., Yunaini, L., & Fadilah, F. (2019). The effect of ethanolic leaves extract of soursop (*Annona muricata* L.) on human colorectal cancer cell line: cell viability and *in silico* study to cyclin D1 protein. *Health Science Journal of Indonesia*, 96-102.
- Ariami, P., Farida, & Jubair. (2018). Kandungan Teh Bayam Merah (*Amaranthus tricolor* L) dan Toksisitas Akut pada Tikus Putih Strain Wistar. *Jurnal Analisis Medika Bio Sains*, 114-124.
- Bavi, P., Jehan, Z., Bu, R., Prabhakaran, S., Al-Sanea, N., Al-Daye, F., . . . Al-Haloully, T. (2013). ALK gene amplification is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer*, 109, 2735-2743. doi:10.1038/bjc.2013.641
- Iriani, F., & Yanuastri, P. W. (2020). Diversity and phytochemistry analysis in zodia plants organs (*Evodia suaveolens*). *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 458 012019, 1-6.
- Istyanto, E. P. (2015). Employing Recursive Partition and Regression Tree Method to Increase the Quality of Structure-Based Virtual Screening in the Estrogen Receptor Alpha Ligands Identification. *Istyastono, E.P., 2015. Employing Recursive Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(6), 207-209.

- Jiang, J., & Hu, C. (2009). Evodiamine: A Novel Anti-Cancer Alkaloid from *Evodia rutaecarpa*. *Molecules* 14, 1852-1859.
- Kardinan, Agus. 2013. *Tanaman Pengusir dan Pembasmi Nyamuk*. Jakarta: Argomedia Pustaka.
- Mah, S., Park, J. H., Jung, H., Ahn, K., & Choi, S. (2017). Identification of 4-Phenoxyquinoline Based Inhibitors for L1196M Mutant of Anaplastic Lymphoma Kinase by Structure-Based Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(22), 9205-9221.
- Masula, A. F., Puspitasari, D., SW, E. S., Ummah, K., Rokhmatin, D., Mubarroq, M. M., ... & Purnama, E. R. (2018). Docking Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder *Lantana camara* sebagai Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1. *Jurnal Biota*, 4(2), 79-83.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Pharmacology of Phytol https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptRepo.r.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C94717 (diakses pada 28 Juni 2021).
- Nirmawati, R., Zuraidah, E., & Billianti, Y. D. (2019). Deteksi Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangement (ALK Gene Rearrangement) pada Adenokarsinoma Paru Sebagai Molekul Target Pengobatan pada Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil. *Pratista Patologi*, 6(2), 41-54.
- O'Donnell, M. (2018). Magnetic Nanoparticles as Contrast Agents for Molecular Imaging in Medicine. *Physica C: Superconductivity and its applications*, 548, 103-106.
- Purnomo, H. (2011). *Kimia komputasi: molecular docking plants, penambatan molekul plants [protein-ligand-ant-system]*. Penerbit Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Radji, M., Aldrat, H., Harahap, Y., & Irawan, C. (2010). Uji Sitotoksitas Buah Merah, Mahkota Dewa Dan Temu Putih Terhadap Sel Kanker Serviks. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(1), 41-47.
- Ruswanto, Mardhiha, Mardianingrum, R., & Novitriani, K. (2015). Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis. *Chimica et Natura Acta*, 3(2), 54-61.
- Sanora, G. D., Mastura, E. Y., Handoyo, M. O., & Purnama, E. R. (2019). Identification of Anticancer Active Compound from GC-MS Test Result of Zodia Leaves (*Evodia suaveolens*) Ethanol Extract. *Jurnal Biota*, 5(2), 89-95.
- Silva, R. O., Sousa, F. M., Damasceno, S. R., Carvalho, N. S., Silva, V. G., Oliveira, F. R., & Medeiros, J. V. (2014). Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress. 28(4), 455-464.
- World Health Organization. 2018. *Latest global cancer data*. International Agency for Research on Cancer (IARC).
- Widyastuti, D. A., & Nurdyansyah, F. (2018). Ekstrak Sirsak (*Annona muricata* Linn.) untuk Terapi Kanker. *Jurnal Ilmu Pangan Dan Hasil Pertanian*, 2(2), 155-161.
- Wijaya, Aprilliane, C., & Muchtaridi, M. (2017). Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi. *Jurnal Farmaka*, 15(1), 53-68.
- Yanuar, A., Mun'im, A., Lagho, A. B., Syahdi, R. R., Rahmat, M., & Suhartanto, H. (2011). Medicinal Plants Database and Three Dimensional Structure of The Chemical Compounds from Medicinal Plants in Indonesia. *IJCSI International Journal of Computer Science Issues*, 8(5), 180-183.