

BAB 9

α -Terpeniol sebagai Antikanker

Sofia Kusuma Ramandanti¹, Nanik Wijayati² dan Nur Dina Amalina^{3*}

^{1,2}Pascasarjana Universitas Negeri Semarang

³Jurusan Kimia Universitas Negeri Semarang

*email: sofia.kusuma9@gmail.com

Abstrak

Kanker terus menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Pendekatan baru untuk perawatan kanker melibatkan target spesifik penyakit kanker. Banyak jenis kanker dapat diobati dengan terapi yang ada, termasuk kemo dan radiasi. Obat antikanker untuk mematikan sel kanker bekerja dengan beberapa mekanisme, berinteraksi langsung dengan DNA dan secara tidak langsung dengan DNA. Obat antikanker menghambat mitosis, obat-obat ini dapat menghambat mitosis karena berikatan secara spesifik dengan tubulin sehingga mengganggu pembentukan benang spindel dan pembelahan sel. Potensi sel kanker dapat memengaruhi fungsi endokrin. Minyak esensial terpineol merupakan salah satu bahan pada komposisi obat antikanker payudara. Terpineol diisolasi menjadi senyawa α -terpineol yang berpotensi sebagai antikanker serta telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan dan menginduksi kematian sel tumor melalui mekanisme yang melibatkan inhibisi aktivitas NF κ B. Gen p53 merupakan gen tumor supresor yang memicu terjadinya suatu kematian sel atau apoptosis bila terdapat kerusakan DNA dalam upayanya untuk mengatur proliferasi sel.

Kata Kunci: payudara; inhibisi; tubulin; tumor; endokrin

<https://doi.org/10.15294/v0i0.28>

9.1 Pendahuluan

Sel kanker didefinisikan sebagai sel dengan proliferasi yang berlawanan dari kontrol normalnya; oleh karena itu disebut neoplastik. Selain itu, sel kanker biasanya mampu untuk menyerang dan berkolonisasi di jaringan sekitar sehingga disebut malignan. Suatu sel dikatakan menjadi sel kanker bila telah mengabaikan sinyal eksternal dan internal yang meregulasi proliferasi sel, dapat menghindari apoptosis, secara genetik tidak stabil, bisa keluar dari jaringan awalnya (invasif), bisa bertahan hidup dan berproliferasi di jaringan lain/asing; oleh karena itu dikata-kan metastasik (Alberts *et al.*, 2008).

Kanker adalah penyakit di mana kontrol pertumbuhan hilang dalam satu atau lebih sel, yang mengarah ke massa sel padat yang dikenal sebagai tumor atau kanker cair (yaitu darah atau kanker yang berhubungan dengan sumsum tulang) (Nussbaumer *et al.*, 2011). Kanker disebut suatu kelainan yang disebabkan oleh abnormalitas pertumbuhan sel-sel jaringan (Fadli, 2015). Kanker terus menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.

Ada lebih dari 270 jenis penyakit kanker telah teridentifikasi saat ini. Penelitian terdahulu melaporkan telah mengidentifikasi berbagai tahap kanker, yang menunjukkan bahwa beberapa mutasi gen terlibat dalam patogenesis kanker. Mutasi gen ini menyebabkan proliferasi sel abnormal (Hassanpour & Dehghani, 2017). Kanker tidak terbatas pada proliferasi abnormal, selain itu kanker memiliki sifat metastasis secara mekanis didefinisikan sebagai migrasi dari kanker utama yang dibarengi dengan intravasasi (Nafis & Sofian, 2018).

Kanker telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama di seluruh dunia. Penelitian berfokus pada pendekatan baru untuk perawatan kanker yang melibatkan target spesifik penyakit kanker. Premis terapi bertarget dalam onkologi adalah ketergantungan mendasar sel tumor pada jalur biologis di mana obat yang menghambat jalur tersebut dapat diterapkan. Resistensi tumor terhadap obat antikanker adalah fenomena klinis terkenal yang sekarang menarik diselidiki lebih lanjut pada tingkat molekuler (Ke & Shen, 2017). Kanker merupakan suatu kondisi sel tubuh kehilangan kemampuannya dalam mengendalikan kecepatan pembelahan dan

pertumbuhannya. Jaringan akan tumbuh secara tidak terkontrol dan dapat bersifat fatal (Damayanti, 2013).

Tuberous sclerosis complex (TSC) adalah salah satu kelainan autosomal langka yang biasanya menyerang anak-anak. Manifestasi TSC pada manusia termasuk perkembangan lesi jinak di berbagai organ, terutama di otak, kulit, ginjal, jantung, dan paru-paru. Oleh karena itu, perhatian pada diagnosis TSC dan manajemen tergantung pada presentasi tertentu dapat meningkatkan kualitas hidup pasien TSC (Iftikhar *et al.*, 2017).

Revolusi ilmu kehidupan pertama dan kedua memainkan peran yang sangat penting dalam diagnosis, prognosis, pengobatan dan penyembuhan (hanya pada diagnosis dini) dalam hal membedakan jenis kanker. Banyak jenis kanker dapat diobati dengan rejimen terapi yang ada, termasuk kemo dan radiasi (Khargonekar *et al.*, 2018).

9.2. Kanker

Jenis kanker yang menyerang pada manusia adalah kanker payudara, paru, ovarium, serviks, dan kandung kemih yang dapat dijelaskan pada sub bab berikut ini.

9.2.1. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan gangguan patologis yang dimulai karena adanya perubahan gangguan genetik pada sel tunggal dan membutuhkan waktu beberapa tahun untuk dapat dilakukan palpasi (Suddarth, 2016). Beberapa hal yang dapat menjadi penyebab kanker payudara, yaitu adanya kelemahan genetik pada sel tubuh sehingga mempermudah timbulnya sel kanker, iritasi, dan inflamasi kronis yang selanjutnya dapat berkembang menjadi kanker, radiasi sinar matahari dan sinar-x, senyawa kimia, seperti aflatoxin B1, asbestos, nikel, arsen, arang, *tarr*, asap rokok, kontrasepsi oral, dan makanan yang bersifat karsinogenik, misalnya makanan kaya karbohidrat yang diolah dan digoreng, ikan asin, dan sebagainya (Dewi & Hendrati, 2015; Yulianti *et al.*, 2016).

9.2.2. Kanker Paru

Kanker paru dalam arti luas adalah penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru (primer) maupun

keganasan dari luar paru (metastasis). Dalam pengertian ilmiah yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (karsinoma bronkus) (Joseph & Rotty, 2020). Kanker paru sering terdiagnosis pada stadium lanjut, karena pada stadium awal sering tanpa gejala. Predileksi metastasis kanker paru ekstratorakal sering terjadi pada otak, tulang, hepar, dan kelenjar adrenal (Febriani & Furqon, 2020).

9.2.3. Kanker Ovarium

Kanker ovarium merupakan penyebab utama kematian akibat kanker ginekologi. Faktor resiko yang memengaruhinya yaitu riwayat kanker payudara, riwayat keluarga, usia lanjut, peritas rendah dan obesitas yang ditandai dengan peningkatan lingkaran abdomen, tekanan panggul, kembung, nyeri punggung, konstipasi, nyeri abdomen, urgensi kemih, peningkatan ukuran pinggang, nyeri tungkai, dan panggul (Suddarth, 2016).

9.2.4. Kanker Serviks

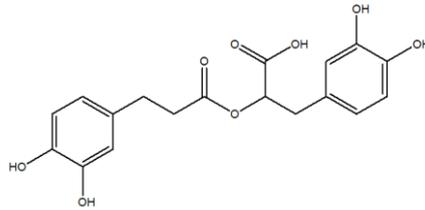
Kanker serviks adalah tumor ganas primer yang berasal dari sel epitel skuamosa serviks atau leher rahim. Penyebab tersering kanker serviks adalah infeksi virus Human Papiloma Virus (HPV), beberapa faktor yang diduga meningkatkan kejadian kanker serviks yaitu faktor sosiodemografis yang meliputi usia, status sosial ekonomi, dan faktor aktifitas seksual yang meliputi usia pertama kali melakukan hubungan seks, pasangan seks yang berganti-ganti, paritas, kurang menjaga kebersihan genital, merokok, riwayat penyakit kelamin, trauma kronis pada serviks, serta penggunaan kontrasepsi hormonal (Damayanti, 2013). Upaya-upaya yang dilakukan berupa *papsmear*, inspeksi visual dengan asam asetat (Rasjidi, 2009).

9.2.5. Kanker Kandung kemih

Kanker kandung kemih terjadi pada penderita yang berusia lebih dari 55 tahun yang banyak dialami oleh pria. Kasus ini biasanya muncul didasar kandung kemih dan mengenai lubang ureter serta leher kandung kemih yang ditandai hematuria dan tidak nyeri, terjadi infeksi saluran kemih dan urgensi/desakan berkemih, perubahan urine, nyeri panggul, punggung karena adanya metastase (Padila, 2013; Suddarth, 2016).

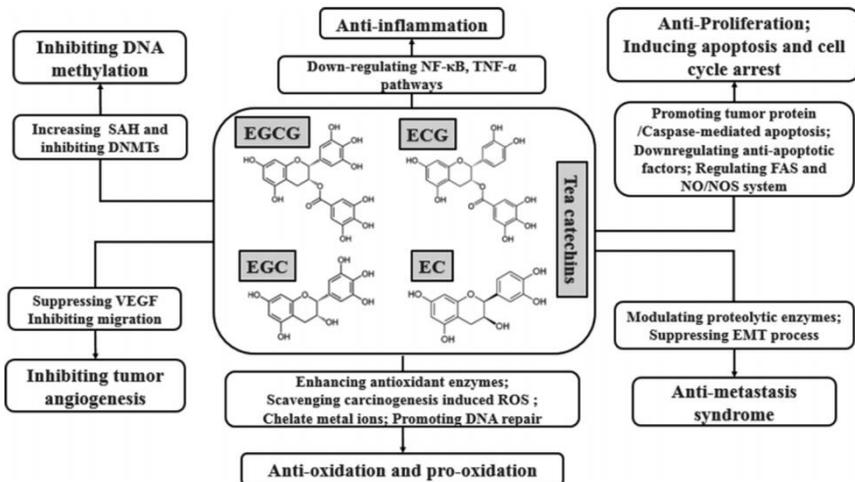
9.3. Anti Kanker

Berbagai strategi telah dilakukan dalam penemuan antikanker, salah satunya dengan mengisolasi senyawa aktif dari bahan alam (Noor, 2012). Pratama (2010), telah menemukan bahwa minyak atsiri, triterpenoid, sianogenin, asam lemak dan siklopropenil dapat digunakan sebagai terapi kanker. Bahan alam yang berpotensi digunakan sebagai antikanker dan paling tinggi aktivitasnya dilihat dari nilai konsentrasi obat yang dibutuhkan untuk penghambatan 50% (IC50) pada Sel Leukimia P-388 (Sirait *et al.*, 2019).



Gambar 9.1. Struktur Asam Rosmarinik (Radziejewska *et al.*, 2021)

Strategi anti-kanker menggunakan *nanocarrier system* (NS) telah dieksplorasi dalam berbagai jenis kanker (Kang *et al.*, 2021). Selain NS, tindakan gabungan anti-MUC1 dan asam rosmarinik (**Gambar 9.1**) dinilai lebih efektif daripada monoterapi dengan faktor terkait kanker lambung (Radziejewska *et al.*, 2021). Upaya pencegahan kanker dapat ditunjukkan pada **Gambar 9.2**.



Gambar 9.2. Mekanisme Katekin Teh Hijau melawan kanker (Cheng *et al.*, 2020).

Sebagian besar efek anti-kanker dimediasi katekin, di mana Epigallocatechin (EGCG) memiliki efek yang paling menonjol. Di antara katekin teh, EGCG memiliki potensi penghambatan terkuat, diikuti oleh EKG, EGC, dan EC, dan campuran katekin diamati memiliki aktivitas anti-tumor yang lebih baik daripada EGCG murni karena efek sinergis. GTCs menunjukkan berbagai potensi anti-karsinogenik dan anti-mutagenik pada kanker manusia termasuk payudara, kerongkongan, prostat, lambung, usus kecil, usus besar, hati dan paru-paru (Fujiki *et al.*, 2014).

Dalam kimia organik, kimia heterosilat merupakan cabang penting yang telah menarik perhatian besar dalam penerapan biologis dan industri, serta mengembangkan masyarakat manusia (Phyrrole, 2016). Senyawa heterosiklik biasanya mengandung setidaknya satu heteroatom, seperti nitrogen, oksigen, belerang, dalam struktur sikliknya, yang dapat diperoleh dari produk alami dan sintesis buatan di laboratorium (Singla & Salunke, 2020). Inti heterosiklik biasanya menyediakan molekul keseluruhan dengan peningkatan kelarutan dan propeties pembentukan garam, sehingga peningkatan sifat farmakokinetik, seperti penyerapan oral dan bioavailabilitas (Khan *et al.*, 2019). Selain itu, juga memfasilitasi pengendapan farmakofor untuk membangun sejumlah besar molekul biologis aktif, seperti anti-tumor (Guo *et al.*, 2018). Saat ini, sekitar 60% obat terlaris memiliki satu atau lebih gugus heterosiklik sebagai bagian dari total molekul (Singla & Salunke, 2020). Di antara senyawa heterosilat ini, 2-aminotiazol telah mendapat perhatian yang cukup besar karena aplikasinya yang luas sebagai perancah istimewa dalam kimia obat dan penelitian penemuan obat.

Ekstrak *Salvia officinalis* menunjukkan aktivitas penghambatan sinyal STAT3. Hal ini menjelaskan bahwa *Salvia officinalis* berpotensi sebagai anti-kanker (Yanagimichi *et al.*, 2021). Efek sinergis katekin ketika dikombinasikan dengan fitokimia dan obat lain. Sistem pengiriman berbasis struktur nano, dan modifikasi molekul EGCG dan katekin sebagai sarana telah dibahas, dan dengan demikian memberikan dasar untuk lebih memanfaatkan GTC sebagai bahan utama untuk mengurangi risiko dari kanker (Cheng *et al.*, 2020).

Minyak atsiri jeruk pular menunjukkan aktivitas anti-oksidasi dan anti-kanker yang baik (Yang *et al.*, 2017). Dua puluh empat konstituen diidentifikasi, mewakili 97,9% dari minyak keseluruhan.

Konstituen yang dominan adalah limonene (74,6%). Minyak esensial ini menunjukkan efek positif pada penghambatan proliferasi paru-paru manusia garis sel kanker A549 dan garis sel kanker prostat 22RV-1 (Nurhadiyanty *et al.*, 2019).

Minyak atsiri serai wangi juga dapat menurunkan pertumbuhan sel kanker MCM-B2 secara nyata. Semakin besar konsentrasi minyak atsiri yang diberikan, maka semakin besar pula aktivitas penghambatannya (Hasim *et al.*, 2020). Tanaman ranti hitam (*Solanum blumei* Nees ex *Blumei*), secara tradisional digunakan sebagai tanaman obat antikanker (Simorangkir *et al.*, 2017). Pengembangan obat antikanker saat ini lebih ditujukan pada aspek molekuler dengan adanya target terapi yang lebih spesifik sehingga lebih aman untuk sel-sel tubuh yang normal. Minyak esensial terpineol merupakan salah satu bahan pada komposisi obat antikanker payudara. Dari terpineol diisolasi senyawa α -terpineol yang berpotensi sebagai antikanker serta telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan dan menginduksi kematian sel tumor melalui mekanisme yang melibatkan inhibisi aktivitas NF κ B (Moningka, 2019).

Zingiber ottensii Val. (bangle hantu) diketahui memiliki berbagai kandungan terpeniol (Supreetha *et al.*, 2011). Kandungan minyak esensial bangle hantu dapat dilihat pada **Tabel 9.1**. Pada penelitian tersebut sama-sama mengandung 2 metabolit dengan jumlah yang besar yakni terpineol dan zerumbon. Komponen terpineol diketahui mempunyai efek antikanker terhadap sel kanker HT29, HCT116, COLO320, AGS, COLO357, Panc-1, MIA-PACA (Shapira *et al.*, 2016). Terpineol atau terpinen 4-ol merupakan terpineol atau 1-mentana yang membawa substituen berupa hidroksi pada posisi 4 (National Center for Biotechnology Information, 2021). Komponen lain yakni zerumbon memiliki dilaporkan memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap garis sel HeLa, MCF-7, MDA-MB-231, 3T3, WEHI-3B, CEMss, dan CHO (Al-Zubairi, 2018). Zerumbon merupakan senyawa kristal seskuiterpen beranggota 11 cincin dengan ikatan rangkap pada C₆, C₂, dan C₁₀ yang membentuk bagian dari sistem keton silang terkonjugasi yang turut berpartisipasi dalam aktivitas biologisnya (Songsiang *et al.*, 2010). Zerumbon dapat memodulasi molekuler pada jalur yang berbeda seperti jalur NF- κ B, Akt, dan IL-6/JAK2/STAT3 (interleukin-6/janus kinase-2/transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3) dan

protein target hilirnya (Girisa *et al.*, 2019). Besarnya presentase dari 1,4-terpineol dan zerumbone memungkinkan kedua metabolit tersebut merupakan alasan terdapatnya aktivitas antikanker bangle hantu (Azizah, 2020)

Tabel 9.1. Kandungan utama bangle hantu (*Zingiber ottensii Val.*)

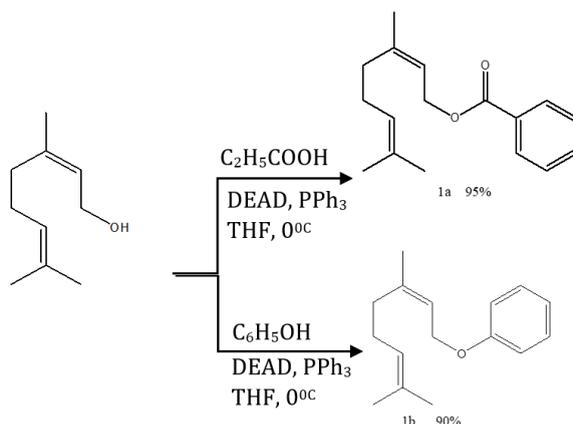
	(Sirat & Nordin, 1994)	(Marliani <i>et al.</i> , 2018)
Metode isolasi	Hidrodistilasi	Distilasi uap air
Metode analisis	Kombinasi GC kapiler dan GC/MS	GC-MS
Asal tanaman	Johor, Malaysia	Bandung, Indonesia
Bagian tanaman yang digunakan	Rimpang bangle hantu	Rimpang bangle hantu
Kandungan utama (Major constituent)	zerumbone (25,63%) terpene-4-ol (16,81%)* α -humulene (10,93%) sabinene (7,20%) γ -terpinene (5,13%)	1,4-terpineol (16,55%)* zerumbone (14,23%) sabinene (8,6%) 1,8-cineole (5,84%) γ -terpinene (4,75%)

9.4. α -terpeniol

Terpineol adalah alkohol dan merupakan salah satu dari golongan senyawa monoterpena yang terjadi secara alami sebagai hasil isolasi dari berbagai sumber seperti minyak pinus dan minyak cajuput (Daryono, 2015). Ukuran partikel 100 nm–300 nm yang besar serta indeks bias terpeniol (1,48) (Kurnoothala *et al.*, 2021).

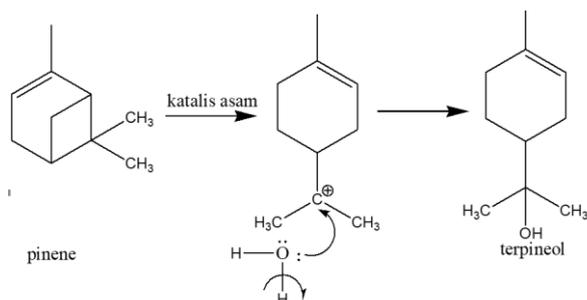
Isolasi terpineol dari α -pinene dengan mekanisme reaksi hidrasi satu tahap secara langsung (Prakoso *et al.*, 2018). Hidrasi α -pinene telah dipelajari dengan adanya katalis TCA/Y Zeolit. Zeolit TCA/Y ditemukan sebagai katalis yang baik untuk hidrasi α -pinene untuk menghasilkan α -terpineol (Wijayati & Pranowo, 2011).

Hasil yang didapatkan α -terpineol sebesar 60% dari konversi minyak terpenin (Murakami *et al.*, 2019). Sintesis dan studi steroid dan terpen terus menjadi topik yang menarik secara luas, esterifikasi dan eterifikasi (**Gambar 9.3**) pada kondisi Mitsunobu alkohol primer seperti geraniol disiapkan dalam hasil 95%, dan ketika alkohol sekunder kiral seperti kolesterol atau mentol digunakan, inversi konfigurasi alkohol yang cukup dengan hasil 65%, tetapi reaksi alkohol tersier -terpeniol misalnya jarang terjadi.



Gambar 9.3. Reaksi esterifikasi dan eterifikasi dari asam karboksilat dan fenol (Lakoud & Djerourou, 2016)

Terpineol dari α -pinene dengan mekanisme reaksi hidrasi satu tahap secara langsung. Berdasarkan hasil percobaan dan tergantung pada kekuatan asam dan afinitas katalis terhadap mekanisme karbokation, asam p-toluensulfonat terbukti memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan asam asetat dan asam format (Prakoso *et al.*, 2018).



Gambar 9.4. Reaksi Sintesis Terpineol dari α -Pinena Menggunakan Katalis Asam (Prakoso *et al.*, 2018).

Berdasarkan **Gambar 9.4.** α -terpineol dapat diubah menjadi asam 4R-oleuropeat dan (1S,2R,4R)-p-mentan-1,2,8-triol dengan fermentasi *Alternaria alternata* (Mei *et al.*, 2020). α -Terpineol adalah alkohol monoterpenoid tersier yang secara luas dan umum digunakan dalam industri perasa dan wewangian karena sifat sensoriknya (Api *et al.*, 2017). Selain itu, banyak bioproses untuk produksi mikroba - terpineol melalui biotransformasi monoterpen (limonene, dan α -pinenes) (Badee *et al.*, 2011). Penelitian Sales *et al.*, (2020)

menyebutkan bahwa aplikasi α -terpineol dapat melampaui industri rasa dan wewangian.

Senyawa α -terpineol dilaporkan sebagai senyawa alam yang berpotensi sebagai antikanker (Wahyudi *et al.*, 2020). Senyawa α -terpineol dengan *minimum inhibitory concentration* (MIC) 0,250-1 mg/mL atau >2 mg/mL dalam beberapa penelitian terbukti bisa bersifat bakterisidal terhadap *Escherichia coli* (Bakkali *et al.*, 2008; Martin & Bohlmann, 2004). Sebagai antiproliferatif terhadap kanker payudara, senyawa α -terpineol mampu menekan proliferasi sel akan tetapi bahan kimia citronelal yang lebih tinggi dalam persentase penekanan proliferasi sel kanker payudara. Pada erythroleukemic cell, nampaknya efek antiproliferatif yang ditimbulkan bermakna terhadap sel-sel tersebut (Hassan *et al.*, 2010). Pada sel-sel buccal cavum oris, senyawa α -terpineol berperan menurunkan inflamasi (sebagai anti inflamasi) (Held *et al.*, 2007). Penelitian oleh Park *et al.*, (2009) mendapatkan efek antifungal terhadap *Trichopyton mentagrophyte* dengan pemberian senyawa turunan terpineol yaitu eugenol, citral, nerolidol, dan α -terpineol. Dalam perkembangan terapi kanker, senyawa α -terpineol terbukti mampu sebagai antikanker yang potensial karena mampu menekan sinyal faktor transkripsi NF- κ B pada small cell lung carcinoma. Kemampuan menghambat NF- κ B dapat menyebabkan sel tumor berhenti berproliferasi, mati, atau menjadi lebih sensitif terhadap aksi agen anti tumor lainnya (Hassan *et al.*, 2010). α -terpineol adalah suatu produk yang secara luas digunakan pada industri kosmetik sebagai parfum, dalam industri farmasi sebagai anti jamur dan anti serangga, disinfektan dan lain-lain (Daryono, 2015).

Minyak atsiri α -terpineol merupakan salah satu bahan pada komposisi obat antikanker payudara (Moningka, 2019). Terpineol diisolasi senyawa α -terpineol yang berpotensi sebagai antikanker (Noor, 2012).

Tabel 9.2. Konversi dan selektivitas α -pinene menjadi terpineol pada berbagai Katalis Organik (Prakoso *et al.*, 2018)

No.	Asam Organik	pKa	Konversi (%)	Selektivitas (%)
1	Acetic acid	4.75	24.1	53.1
2	Formic acid	3.75	48.9	57.5
3	p-Toluenesuphonic acid	-0.06	55.0	62.1

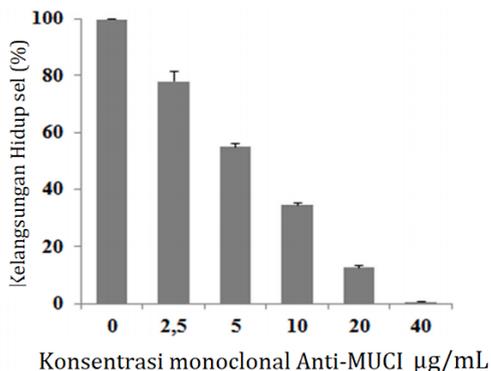
Berdasarkan hasil sebelumnya dapat disimpulkan bahwa adsorpsi dengan asam asetat dan asam nitrat menghasilkan terpineol yang lebih jernih. Hasil analisis GC-MS ditunjukkan pada **Tabel 9.2**. Terpineol (C₁₀H₁₈O) merupakan senyawa alkohol yang dapat diolah dari terpentin (α -pinene). Terpentin dapat diperoleh dari pinus merkusii yang mengandung 65-85% α -pinene (Handoyo *et al.*, 2019). Terpineol merupakan salah satu produk turunan terpentin yang paling penting dan umumnya digunakan sebagai parfum, antijamur, desinfektan, dan penolak serangga (Prakoso *et al.*, 2018).

Produksi terpineol skala industri menggunakan dua tahap yaitu reaksi tahap pertama adalah hidrasi terpentin menjadi terpin hidrat dan tahap kedua adalah dehidrasi terpin hidrat menjadi terpineol. Namun, karena terpin hidrat mudah teroksidasi, warna produk akan berubah dari bening menjadi larutan gelap dan membuat harga produk lebih murah dengan komposisi dalam persentase tertuang dalam **Tabel 9.3**.

Tabel 9.3. Hasil Analisis GC-MS pada terpineol dari terpentin (Indarto *et al.*, 2019).

Senyawa Asetat	Komposisi (%)		
	Minyak	Asam kuat	Asam Nitrat
Terpineol	58,18	81,42	78,98
Terpin hidrat	9,41	0	0,19
α -pinena	1,29	0,58	1,05
Limonena	8,24	9,85	13,46
Camphena	8,82	1,39	0,81
Sisa tidak terdefinisi	14,06	6,78	5,52

Uji MTT menunjukkan 80% viabilitas sel kanker lambung dengan adanya 2,5 g/mL anti-MUC1, diakhiri dengan beberapa persentase viabilitas dengan adanya 40 g/mL anti-MUC1 (**Gambar 9.5**). Dalam percobaan yang dilakukan dalam penelitian, konsentrasi anti MUC1 5 g/mL digunakan sekitar 55% dari viabilitas sel lambung. Untuk asam rosmarinic, konsentrasi 100 dan 200 M diterapkan sesuai dengan pekerjaan kami sebelumnya (Han *et al.*, 2015).



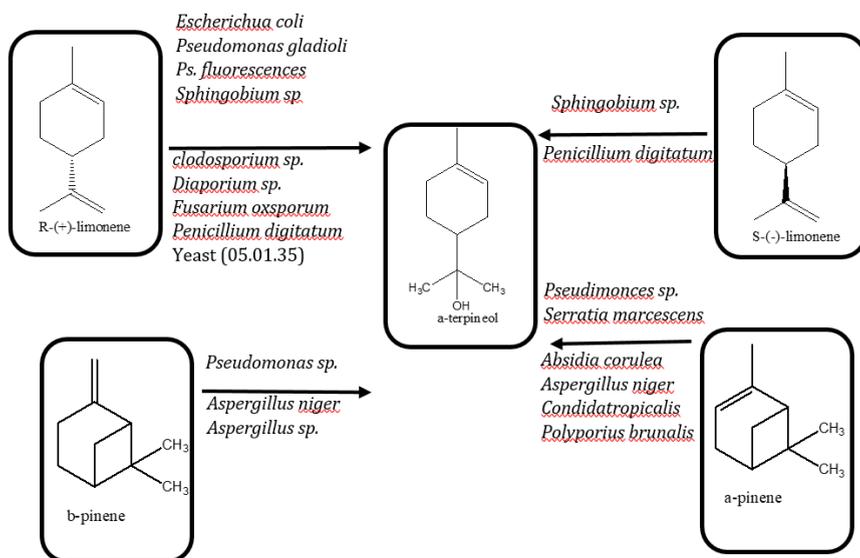
Gambar 9.5. Viabilitas sel kanker lambung AGS yang dirawat selama 24 jam dengan 2,5-40 g/mL antibodi monoklonal anti-MUC1.

Senyawa α -terpeniol biasanya terdapat dalam konsentrasi rendah pada tanaman (umumnya kurang dari 10.000 ppm, yaitu 1%), bahkan fraksi minyaknya memiliki α -terpineol sebagai komponen utama. Selain itu, ekstraksi dari sumber alami dipengaruhi oleh ketersediaan bahan awal, dan komposisi minyak atsiri dipengaruhi oleh kondisi musiman (Farias *et al.*, 2018; Gad *et al.*, 2019). Sintesis kimia merupakan metode utama untuk mendapatkan α -terpineol komersial, meskipun banyak ditemukan di sumber alami. Dengan demikian, pemulihan dari minyak atsiri dimungkinkan, misalnya dengan distilasi fraksional minyak pinus, tetapi hanya sejumlah kecil yang dipasok dengan metode ini (Wijayati *et al.*, 2019).

Proses kimia klasik untuk menghasilkan α -terpineol melibatkan hidrasi α -pinene atau minyak mentah terpenin dengan asam mineral berair. Dalam kondisi seperti itu, produk lain dapat dihasilkan, seperti terpin hidrat, tetapi senyawa ini dapat dengan mudah diubah menjadi produk yang diinginkan (α -terpineol) dengan dehidrasi parsial (Wijayati *et al.*, 2019). Sebuah deskripsi paten melaporkan bahwa metode ini dapat mencapai 65% (berdasarkan pinene yang dibebankan) hingga 72% (berdasarkan α -pinena yang digunakan) hasil. Produk utama dalam fraksi volatil adalah, selain α -terpineol, residu α -pinena dan monoterpen monosiklik (Ravid *et al.*, 1995).

Banyak bioproses untuk produksi mikroba -terpineol melalui biotransformasi monoterpen (limonena, -dan -pinena) yang ditunjukkan pada **Gambar 9.6**. Selain penggunaan tradisionalnya, -terpineol juga telah dievaluasi di bidang aplikasi lain (misalnya,

medis), karena beberapa sifat biologis selain aroma, seperti efek antioksidan, antiinflamasi, antiproliferatif, antimikroba, dan analgesic telah dikaitkan dengan senyawa ini. Oleh karena itu, tinjauan ini menyajikan kompilasi asli data mengenai produksi (ekstraksi langsung dari alam; sintesis kimia; melalui proses bioteknologi), sifat kimia dan biologi, dan pasar saat ini dan aplikasi baru -terpineol untuk memandu penelitian lebih lanjut dalam hal ini. daerah. Mempertimbangkan informasi yang disajikan, kami percaya bahwa aplikasi -terpineol dapat melampaui industri rasa dan wewangian di masa depan.



Gambar 9.6. Mikroorganisme yang berperan mengubah monoterpen (R-(+)-limonene, S-(-)-limonene, α -pinene dan β -pinene) menjadi α -terpineol (Sales, 2020).

Proses lain yang menggunakan 3-carene, limonene, pinene, dan asam pentana tricarboksilat, misalnya, juga dapat diterapkan pada sintesis senyawa ini (Wijayati *et al.*, 2019). Baru-baru ini, proses lain untuk sintesis α -terpineol telah dilaporkan. Salah satunya, hidrasi katalis asam dari α -pinene (kemurnian > 97,5%) hanya dalam mekanisme reaksi hidrasi satu tahap yang dilakukan pada suhu 75°C selama 8 jam menggunakan rasio massa asam fosfat: asam asetat 1:3 menghasilkan rendemen α -terpineol maksimum sebesar 20,2%

(mol/mol). Campuran reaksi juga termasuk 34,4% sisa -pinena dan produk samping lainnya, seperti -carena (15%, mol/mol), limonena (8,3%), α -pinene (7,5%), α -terpinene (6,7%), camphena (3,8%), dan terpin hidrat (0,7%) (Prakoso *et al.*, 2018). α -Terpineol juga diproduksi dari turpentin Indonesia (sebagai mol/mol: 65-85% -pinena; 1-3% β -pinena; < 1% camphena; 10-18% 3-carena; 1-3% limonena) dengan hidrasi yang dikatalisis oleh H_3PO_4 atau P_2O_5 zeolit alam, yang pertama lebih disukai untuk mendapatkan hasil yang lebih tinggi. Ketika H_3PO_4 10% digunakan sebagai katalis dalam reaksi 8 jam, α -pinena masih merupakan produk utama (53,48%) yang ditemukan dalam campuran reaksi, sedangkan α -terpineol (20,43%) diproduksi bersama dengan jumlah kecil (1-5%) produk samping lainnya (*limonena, camphena, dan terpinolena*) (Wijayati *et al.*, 2019).

Minyak atsiri terpineol merupakan salah satu bahan pada komposisi obat antikanker payudara (Moningka, 2019). Obat antikanker yang dipakai untuk mematikan sel kanker bekerja dengan beberapa mekanisme, antara lain 1) Berinteraksi langsung dengan DNA, efek sitotoksiknya lebih besar pada sel dengan tingkat proliferasi seluler tinggi; 2) Berinteraksi secara tidak langsung dengan DNA. Golongan obat ini disebut dengan antimetabolit. Antimetabolit merupakan senyawa dengan struktur mirip unsur metabolisme normal misalnya asam folat, purin dan pirimidin yang diperlukan dalam sintesis DNA; 3) Menghambat mitosis. Obat-obat ini dapat menghambat mitosis karena berikatan secara spesifik dengan tubulin sehingga mengganggu pembentukan benang spindel dan pembelahan sel; 4) Memengaruhi fungsi endokrin. Beberapa kanker membutuhkan hormon untuk pertumbuhannya, misalnya kanker ovarium dan kanker testis. Pertumbuhan kanker jenis tersebut dapat dihambat dengan memberikan hormon steroid atau antagonisnya (Sander *et al.*, 2008).

Terpineol merupakan parfum sintesis pertama yang dibuat secara komersil. Terpineol dapat dipergunakan dalam sabun, deterjen, dan berbagai formula parfum. Produksi terpineol dari turpentin sangat memakan waktu karena α -pinena sangat sedikit larut dalam air, sehingga kontak antara α -pinena dengan larutan asam (dalam air) sedikit sekali. Bahan α -pinena sangat sensitif terhadap asam sehingga bisa menimbulkan berbagai reaksi samping yang sulit dihindari (Wijayati & Pranowo, 2011). Dalam alam, terdapat tiga

bentuk isomer terpineol yaitu α -terpineol, β -terpineol, dan terpineol. Telah diketahui adanya peran terpenoid dalam regulasi metabolisme isoprenoid dan signal transduksi, serta dapat menekan laju pertumbuhan sel, diferensiasi sel, multiplikasi, bahkan apoptosis. Efek terpenoid yang menguntungkan bagi kesehatan manusia dan pernah diuji ialah sebagai antimikroba, analgesik, anti kolesterolemia, masalah vaskuler, gangguan trakeal dan bronkhial, artritis, dan inflamasi, serta sebagai bahan kosmetik dan terapi kanker (Peterson, 2002).

Penelitian terhadap bahan alam sebagai obat antikanker membuat eksplorasi terhadap terpenoid dan turunannya semakin meluas (Martínez, 2012). Adanya peran terpenoid dalam regulasi metabolisme isoprenoid dan signal transduksi, serta dapat menekan laju pertumbuhan sel, diferensiasi sel, multiplikasi, bahkan apoptosis. Efek terpenoid yang menguntungkan bagi kesehatan manusia dan pernah diuji ialah sebagai antimikroba, analgesik, anti kolesterolemia, masalah vaskuler, gangguan trakeal dan bronkhial, artritis, dan inflamasi, serta sebagai bahan kosmetik dan terapi kanker. Senyawa α -terpineol dengan minimum inhibitor concentration (MIC) 0,250-1 mg/mL atau >2 mg/mL dalam beberapa penelitian terbukti bisa bersifat bakterisidal terhadap *Escherichia coli* (Martin & Bohlmann, 2004; Oyedemi *et al.*, 2009).

Peran senyawa α -terpineol sebagai antiproliferatif terhadap kanker payudara yaitu mampu menekan proliferasi sel, tetapi bahan kimia citronelal lebih tinggi dalam persentase penekanan proliferasi sel kanker payudara. Pada *erythroleukemic cell*, nampaknya efek antiproliferatif yang ditimbulkan bermakna terhadap sel-sel tersebut (Hassan *et al.*, 2010). Pada sel-sel *buccal cavum oris*, senyawa α -terpineol berperan menurunkan inflamasi (sebagai anti inflamasi) (Held *et al.*, 2007).

Penelitian oleh Park *et al.*, (2009) mendapatkan efek antifungal terhadap *Trichopyton mentagrophyte* dengan pemberian senyawa turunan terpineol yaitu eugenol, citral, nerolidol, dan α -terpineol. Dalam perkembangan terapi kanker, senyawa α -terpineol terbukti mampu sebagai antikanker yang potensial karena mampu menekan sinyal faktor transkripsi NF- κ B pada *small cell lung carcinoma*. Kemampuan menghambat NF- κ B dapat menyebabkan sel tumor

berhenti berproliferasi, mati, atau menjadi lebih sensitif terhadap aksi agen anti tumor lainnya (Hassan *et al.*, 2010).

9.5. Simpulan

Obat antikanker untuk mematikan sel kanker bekerja dengan beberapa mekanisme. Obat antikanker menghambat mitosis, obat-obat ini dapat menghambat mitosis karena berikatan secara spesifik dengan tubulin sehingga mengganggu pembentukan benang spindel dan pembelahan sel. Potensi sel kanker dapat memengaruhi fungsi endokrin. Minyak esensial terpineol merupakan salah satu bahan pada komposisi obat antikanker payudara. Terpineol diisolasi menjadi senyawa α -terpineol yang berpotensi sebagai antikanker dapat menghambat pertumbuhan dan menginduksi kematian sel tumor melalui mekanisme yang melibatkan inhibisi aktivitas. Gen tumor supresor yang memicu terjadinya suatu kematian sel atau apoptosis bila terdapat kerusakan DNA melalui pengaturan proliferasi sel.

Daftar Pustaka

- Al-Zubairi, A. (2018). Anti-proliferative activity of zerumbone against tumour cell lines. *OnLine Journal of Biological Sciences*, 18(2), 123–129.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2008). *Molecular biology of the cell* 5th edition. Garland Science.
- Api, A. M., Belsito, D., Bhatia, S., Botelho, D., Browne, D., Bruze, M., Burton, A., Buschmann, J., Calow, P., Dagli, M. L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A. D., Joshi, K., Kromidas, L., La Cava, S., Lalko, J. F., Lapczynski, A., ... Wilcox, D. K. (2017). RIFM fragrance ingredient safety assessment, terpineol, CAS Registry Number 8000-41-7. *Food and Chemical Toxicology*, 110, S392–S402.
- Azizah, W. E. L. (2020). Literatur Review: Potensi Aktivitas Antikanker Bangle Hantu (*Zingiber Ottensii* Val.). *Farmaka*, 3(3), 1–28.
- Badee, A. Z. M., Helmy, S. A., & Morsy, N. F. S. (2011). Utilisation of orange peel in the production of α -terpineol by *Penicillium digitatum* (NRRL 1202). *Food Chemistry*, 126(3), 849–854.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils - A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446–475.
- Batista, F. A., Fontele, B. C., Sabryna, B. S., Karine, L., Filgueiras, L., Nascimento, L. Q., Sousa, S. de C. e, Marcelo, J., Gonçalves, R., Carlos, J., Mendes, N., & Anderson. (2020). Synthesis, characterization of α -terpineol-loaded PMMA nanoparticles as

- proposed of therapy for melanoma. *Materials Today Communications*, 22, 100762.
- Sander, M., Trump, B. F., Harris, C. C., & Tennant, R. W. (2008). The 20th Aspen Cancer Conference: mechanisms of toxicity, carcinogenesis, cancer prevention, and cancer therapy 2005. *Molecular carcinogenesis*, 47(9), 707-732
- Farias, W. C., Ferreira, H. D., Sá, S., Cunha, L. C., Oliveira, J. R., Borges, L. L., ... & Fiuza, T. S. (2018). Evaluation of the chemical composition and variability of the volatile oils from *Trembleya parviflora* leaves. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28, 414-420.
- Cheng, Z., Zhang, Z., Han, Y., Wang, J., Wang, Y., Chen, X., Shao, Y., Cheng, Y., Zhou, W., Lu, X., & Wu, Z. (2020). A review on anti-cancer effect of green tea catechins. *Journal of Functional Foods*, 74, 104172.
- Damayanti, I. P. (2013). Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Serviks di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru Tahun 2008-2010. *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 2(2), 88-93.
- Daryono, E. D. (2015). Sintesis A-Pinene Menjadi A-Terpineol Menggunakan Katalis H₂SO₄ Dengan Variasi Suhu Reaksi Dan Volume Etanol. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 4(2), 1-6.
- Dewi, G. A. T., & Hendrati, L. Y. (2015). Breast Cancer Risk Analysis by the Use of Hormonal Contraceptives and Age of Menarche. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 3(1), 12-23.
- El-Deiry, W. S., Tokino, T., Velculescu, V. E., Levy, D. B., Parsons, R., Trent, J. M., Lin, D., Mercer, W. E., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1993). WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell*, 75(4), 817-825.
- Fadli, M. Y. (2015). Benefits of Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) Substance as Anticancer. *J Majority*, 4(5), 40-43.
- Febriani, A., & Furqon, A. (2020). Metastasis Kanker Paru. *Jurnal Respirasi*, 4(3), 94-101
- Fujiki, H., Sueoka, E., Watanabe, T., & Suganuma, M. (2015). Synergistic enhancement of anticancer effects on numerous human cancer cell lines treated with the combination of EGCG, other green tea catechins, and anticancer compounds. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 141(9), 1511-1522.
- Gad, H. A., Ayoub, I. M., & Wink, M. (2019). Phytochemical profiling and seasonal variation of essential oils of three *Callistemon* species cultivated in Egypt. *PLoS one*, 14(7), e0219571.
- Pyrrole, S. S. G. (2016). An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents/Somnath S. Gholap. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 110, 13-31.
- Girisa, S., Shabnam, B., Monisha, J., Fan, L., Halim, C. E., Arfuso, F., Ahn, K. S., Sethi, G., & Kunnumakkara, A. B. (2019). Potential of

- zerumbone as an anti-cancer agent. *Molecules*, 24(4), 734
- Lakoud, S. G., & Djerourou, A. (2016). Esterification and etherification of steroid and terpene under Mitsunobu conditions. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S889-S892.
- Guo, Y., Wang, Y., Li, H., Wang, K., Wan, Q., Li, J., Zhou, Y., & Chen, Y. (2018). Novel Nitric Oxide Donors of Phenylsulfonylfuroxan and 3-Benzyl Coumarin Derivatives as Potent Antitumor Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 9(5), 502-506.
- Han, S., Yang, S., Cai, Z., Pan, D., Li, Z., Huang, Z., Zhang, P., Zhu, H., Lei, L., & Wang, W. (2015). Anti-warburg effect of rosmarinic acid via miR-155 in gastric cancer cells. *Drug Design, Development and*
- Handojo, L., Putra, I. A., Azis, M. M., Prakoso, T., Soerawidjaja, T. H., & Indarto, A. (2019). Isomerization of turpentine using various heterogeneous and homogeneous acid catalysts. *AIP Conference Proceedings*, 2085(March).
- Hasim, Nasution, S. P., Kurniawati, S. O., & Rachmawati, I. (2020). Aktivitas Sitotoksik Sitral Serai sebagai Antikanker Payudara MCM-B2 (Cytotoxic Activity of Citral from *Cymbopogon nardus* as Anticancer of MCM-B2 Cell). *Current Biochemistry*, 7(1), 29-36.
- Hassan, S. B., Gali-Muhtasib, H., Göransson, H., & Larsson, R. (2010). Alpha terpineol: A potential anticancer agent which acts through suppressing NF- κ B signalling. *Anticancer Research*, 30(6), 1911-1919.
- Hassanpour, S. H., & Dehghani, M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127-129.
- Held, S., Schieberle, P., & Somoza, V. (2007). Characterization of α -terpineol as an anti-inflammatory component of orange juice by in vitro studies using oral buccal cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(20), 8040-8046.
- Iftikhar, S., Ahmad, I., Qasmi, I. M., Ahmad, K., & Manzoor, H. (2017). Tuberos sclerosis complex with sub-ependymal giant cell astrocytomas. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 147-150.
- Indarto, A., Putra, I. A., Noersalim, S., Hartanto, Y., & Handojo, L. (2019, August). Zeolites as adsorbent materials for decolorization of crude terpineol. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 599, No. 1, p. 012021). IOP Publishing.
- Joseph, J., & Rotty, L. W. A. (2020). Kanker Paru: Laporan Kasus. *Medical Scope Journal*, 2(1), 17-25.
- Kang, B.-Y., Hur, W., Kim, S. M., Kim, S., Lee, J., Tak, E., Kim, W. J., Chun,

- H. J., & Yoon, S. K. (2021). Phenylboronic acid conjugated to doxorubicin nanocomplexes as an anti-cancer drug delivery system in hepatocellular carcinoma. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 34, 102389.
- Ke X., & Shen, L. (2017). Frontiers in Laboratory Medicine Molecular targeted therapy of cancer : The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1(2), 69–75.
- Khan, I., Shareef, M. A., & Kumar, C. G. (2019). An overview on the synthetic and medicinal perspectives of indenopyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 1–12.
- Khargonekar, P., Sinskey, A., Miller, C., & Ranganathan, B. (2018). Convergence Revolution – Piloting the Third Scientific Revolution through Start-Ups for Breast Cancer Cure. *Cancer Science and Research*, 7(2), 4(1), 1-6.
- Kurnoothala, R., Muthukumar V, S., & Vishnubhatla, K. C. (2021). Facile fabrication of integrated microfluidic SERS substrate by femtosecond laser sintering of silver nano particles. *Optical Materials*, 111, 110518.
- Liu, M. M., Chen, X. Y., Huang, Y. Q., Feng, P., Guo, Y. L., Yang, G., & Chen, Y. (2014). Hybrids of phenylsulfonylfuroxan and coumarin as potent antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(22), 9343–9356.
- Marliani, L., Subarnas, A., Moelyono, M. W., Halimah, E., Pratiwi, F. W., & Suhardiman, A. (2018). Essential Oil components of leaves and rhizome of zingiber ottensii val. from Bandung, Indonesia. *Research Journal of Chemistry and Environment*, 22(Special Issue 1), 54–57.
- Martin, D. M., & Bohlmann, J. (2004). Identification of *Vitis vinifera* (-)- α -terpineol synthase by in silico screening of full-length cDNA ESTs and functional characterization of recombinant terpene synthase. *Phytochemistry*, 65(9), 1223–1229.
- Martínez, J. A. (2012). Natural Fungicides Obtained from Plants. In *Fungicides for Plant and Animal Diseases*. ntechOpen, 66
- Mei, R. F., Shi, Y. X., Duan, W. H., Ding, H., Zhang, X. R., Cai, L., & Ding, Z. T. (2020). Biotransformation of α -terpineol by: *Alternaria alternata*. *RSC Advances*, 10(11), 6491–6496.
- Moningka, M. E. W. (2019). Perkembangan Terapi Kanker Terkait Senyawa Terpeneol, P53 dan Caspase 3. *Jurnal E-Biomedik*, 7(1), 37–43.
- Mozafari, M. R., Pardakhty, A., Azarmi, S., Jazayeri, J. A., Nokhodchi, A., & Omri, A. (2009). Role of nanocarrier systems in cancer

- nanotherapy. *Journal of Liposome Research*, 19(4), 310–321.
- Murakami, V. T., Marques, I. O., & Cella, R. (2019). Ultrasound-Assisted Conversion of Biomass Turpentine into α -Terpineol. *ChemistrySelect*, 4(30), 8800–8806.
- Nafis, F. D. R., & Sofian, F. F. (2018). Review jurnal: Aktivitas anti kanker payudara beberapa tanaman herbal. *Farmaka*, 16(2), 84–95.
- Noor, R. (2012). Aktivitas Sitotoksik Senyawa a-Terpeniol pada Cell Line Kanker Leher Rahim (SEL HeLa) Sebagai Sumber Belajar Biologi Materi Pokok Biologi Sel. *Bioedukasi*, 3(2).
- Nurhadiyanty, V., Sulaeman, Di. A. A., Hamdalla, D. N., & Cahyani, C. (2019). Peningkatan Rendemen Dan Komposisi Citronelal pada Minyak Daun Jeruk Purut Melalui Optimasi Laju Alir Kondensat. *Indonesian Journal of Essential Oil*, 3(2), 98–104.
- Nussbaumer, S., Bonnabry, P., Veuthey, J. L., & Fleury-Souverain, S. (2011). Analysis of anticancer drugs: A review. *Talanta*, 85(5), 2265–2289.
- Oyedemi, S. O., Okoh, a I., Mabinya, L. V., Pirochenva, G., & Afolayan, a J. (2009). The proposed mechanism of bactericidal action of eugenol , -terpineol and γ -terpinene against *Listeria*. *African Journal of Biotechnmology*, 8(7), 1280–1286.
- Park, M. J., Gwak, K. S., Yang, I., Kim, K. W., Jeung, E. B., Chang, J. W., & Choi, I. G. (2009). Effect of citral, eugenol, nerolidol and α -terpineol on the ultrastructural changes of *Trichophyton mentagrophytes*. *Fitoterapia*, 80(5), 290–296.
- Peterson, C. A. (2002). Gasparikova O., Ciamporova M., Mistrik I., Baluska F. Recent advances of plant root structure and function. *Developments in plant and soil sciences*, volume 90. *Annals of Botany*, 90(2), 299–299.
- Prakoso, T., Hanley, J., Soebianta, M. N., Soerawidjaja, T. H., & Indarto, A. (2018). Synthesis of Terpeneol from α -Pinene Using Low-Price Acid Catalyst. *Catalysis Letters*, 148(2), 725–731.
- Pratama, A. (2010). Uji Aktivitas Senyawa Turunan Terpenoid, Steroid dan Fenolik dari Ekstrak Jaringan Kayu Batang Tumbuhan Ndokulo (*Kleinhovia hospita* L.) Terhadap Pertumbuhan Sel Kanker (*Leukemia P-388*). *Ditjen Dikti Kemdikbud RI*, 2, [cited 2018 Jan 1].1-4.
- Pratama, F. E., & Nuwarda, R. F. (2018). Review: Senyawa Aktif Antikanker Dari Bahan Alam Dan Aktivitasnya. *Farmaka*, 16(1), 1–15.
- Radziejewska, I., Supruniuk, K., & Bielawska, A. (2021). Anti-cancer effect of combined action of anti-MUC1 and rosmarinic acid in AGS gastric cancer cells. *European Journal of Pharmacology*,

- 902(April), 174119.
- Rasjidi, I. (2009). Epidemiologi Kanker Serviks. *Indonesian Journal of Cancer*, 3(3), 103–108.
- Ravid, U., Putievsky, E., & Katzir, I. (1995). Determination of the Enantiomeric Composition of α -Terpineol in Essential Oils z. *Flavour and Fragrance Journal*, 10(4), 281–284.
- Sales, A., Felipe, L. D. O., & Bicas, J. L. (2020). Production, properties, and applications of α -terpineol. *Food and bioprocess technology*, 13, 1261–1279.
- Shapira, S., Pleban, S., Kazanov, D., Tirosh, P., & Arber, N. (2016). Terpinen-4-ol: A novel and promising therapeutic agent for human gastrointestinal cancers. *PLoS ONE*, 11(6), 1–13.
- Simorangkir, M., Silaban, S., Surbakti, R., Barus, T., & Simanjuntak, P. (2017). Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanolbuah Ranti Hitam (*Solanum blumei* Nees ex Blume) Terhadap Sel Leukimia L1210. *Chimica et Natura Acta*, 5(1), 31.
- Singla, P., & Salunke, D. B. (2020). Recent advances in steroid amino acid conjugates: Old scaffolds with new dimensions. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 187, 111909.
- Sirait, P. S., Setyaningsih, I., & Tarman, K. (2019). Anticancer Activity of Spirulina Cultivated in Walne and Organic Media. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 22(1), 50.
- Sirat, H. M., & Nordin, A. B. (1994). Essential oil of *Zingiber officinale* Valeton. *Journal of Essential Oil Research*, 6(6), 635–636.
- Songsiang, U., Pitchuanom, S., Boonyarat, C., Hahnvajjanawong, C., & Yenjai, C. (2010). Cytotoxicity against cholangiocarcinoma cell lines of zerumbone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 3794–3802.
- Wahyudi, D., Noor, E., Setyaningsih, D., Djatna, T., & Irmansyah. (2020). Smart sensor based distillation for fractionating citronella oil: Current research challenges. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 472(1).
- Wijayati, N., Hidayah, N., Mursiti, S., & Kusumastuti, E. (2019). Catalytic activity of P 2 O 5 -natural zeolite on hydration reaction of turpentine into α -terpineol Catalytic activity of P 2 O 5 -natural zeolite on hydration reaction of turpentine in to α -terpineol. *IOP Conference Series*, 509(1), 1–9.
- Wijayati, N., & Pranowo, H. D. (2011). Synthesis of Terpineol From ganti alpha -Pinene Catalyzed By Tca / Y-Zeolite. *Indo. J. Chem*, 11(3), 234–237.
- Yanagimichi, M., Nishino, K., Sakamoto, A., Kurodai, R., Kojima, K., Eto, N., Isoda, H., Ksouri, R., Irie, K., Kambe, T., Masuda, S., Akita, T., Maejima, K., & Nagao, M. (2021). Analyses of putative anti-cancer

- potential of three STAT3 signaling inhibitory compounds derived from *Salvia officinalis*. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 25(December 2020), 100882.
- Yang, C., Chen, H., Chen, H., Zhong, B., Luo, X., & Chun, J. (2017). Antioxidant and anticancer activities of essential oil from gannan navel orange peel. *Molecules*, 22(8), 1–10.
- Yulianti, I., Santoso, H., & Sutiningsih, D. (2016). Faktor-Faktor Risiko Kanker Payudara (Studi Kasus Pada Rumah Sakit Ken Saras Semarang). *Jurnal Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro*, 4(4), 401–409.