

Potensi Antikanker dan Antimikroba pada Anggrek Berdasarkan Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) Online

Potential of Anti-Cancer and Antimicrobial in Orchid Based on Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) Online

Rafida Yasmin¹, Wulan Usfi Mafiroh², Anggiresti Kinasih², Aulia Noor Ramadhani², Rachmi Putri², Endang Semiarti^{3*}

¹Biology Orchid Study Club, Faculty of Biology, Universitas Gadjah Mada

²Department of Tropical Biology, Faculty of Biology, Universitas Gadjah Mada

³Laboratory of Biotechnology, Faculty of Biology, Universitas Gadjah Mada

Article Info

Article History:

Received: September 08, 2021

Accepted: February 02, 2022

Published: February 28, 2022

*Corresponding author:

E-mail: endsemi@ugm.ac.id

How to cite this article:

Yasmin, R., Mafiroh W.U., Kinasih, A., Ramadhani, A.N., Putri, R., Semiarti, E. (2022). Potential of Anti-Cancer and Antimicrobial in Orchid Based on Prediction of Activity Spectra for Substances (Pass) Online. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 8(1), 25-33.

<https://doi.org/10.19184/ams.v8i1.2684>

8

Abstrak

Anggrek telah digunakan sebagai obat herbal tradisional di Indonesia. Anggrek menghasilkan metabolit sekunder sebagai agen pelindung akibat lingkungan yang ekstrim. Saat ini, data molekuler dan metabolit anggrek tersedia di situs KNApSack dan Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Anggrek memiliki keanekaragaman dan potensi yang besar untuk dijadikan objek penelitian dalam studi komputasi *in silico*. Keunggulan dari studi *in silico* adalah biaya yang digunakan relatif mudah terjangkau, dan mampu digunakan sebagai desain awal penelitian sebelum uji *in vitro* maupun *in vivo*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis potensi anggrek sebagai antimikroba dan antikanker dengan analisis berbasis web melalui Prediction of Activity Spectra for Substance (PASS) online. Penelitian *in silico* ini menggunakan data Canonical SMILE dari metabolit sekunder *Vanilla spp.*, *Dendrobium spp.*, dan *Vanda spp.* yang diperoleh dari KNApSack-3D dan Phytochem. Setelah itu, aktivitas antimikroba dan potensi antikanker dari metabolit sekunder anggrek dianalisis menggunakan PASS online. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dendroside E dari *Dendrobium spp.*, dan parviflorin dari *Vanda spp.*, memiliki aktivitas antimikroba paling potensial dibanding senyawa metabolit sekunder lainnya. Parviflorin merupakan acetogenins annonaceous yang menghambat transpor elektron pada pembuatan ATP. Senyawa metabolit asam 4-hidroksibenzoat dari *Vanilla planifolia* berpotensi sebagai antikanker, khususnya sebagai penghambat chlordecone reductase.

Kata Kunci: anggrek, antimikroba, antikanker, metabolit sekunder, PASS online

Abstract

Orchids have been used as traditional herbal medicines in Indonesia. Orchids are able to produce secondary metabolites as their protective agent due to the extreme environment. Currently, molecular and metabolite data of orchids are available on the KNApSack and Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Orchids have great diversity and potential to be the object of research in a computational study like *in silico*. *In silico* studies are affordable and can be used as preliminary research before *in vitro* or *in vivo* tests. The purpose of this study was to analyze the antimicrobial and anticancer potential of orchid secondary metabolites with web-based analysis through the online Prediction of Activity Spectra for Substance (PASS). This *in silico* study was carried out using Canonical SMILE of *Vanilla spp.*, *Dendrobium spp.*, and *Vanda spp.*, secondary metabolite from KNApSack-3D and Phytochem. After that, the antimicrobial activity and anticancer potential of the orchid secondary metabolites were analyzed using PASS online. The results showed that dendroside E from *Dendrobium spp.*, and parviflorin



from *Vanda* spp., have most potential antimicrobials activity than another secondary metabolites compounds. Parviflorin belongs to the annonaceous acetogenins that inhibit electron transport of ATP synthesis. Metabolite compound of 4-hydroxybenzoic acid from *Vanilla planifolia* has potential as an anticancer, especially as an inhibitor of chlordecone reductase

Keywords: orchid, antimicrobial, anticancer, secondary metabolite, PASS online

Pendahuluan

Anggrek termasuk dalam Famili Orchidaceae, memiliki keanekaragaman hayati yang cukup tinggi, hingga saat ini terdapat 800 genus dan 25.000 spesies anggrek telah teridentifikasi (Soetopo and Pandji, 2019). Anggrek menghasilkan metabolit sekunder seperti alkaloid, terpenoid, flavonoid, saponin, steroid sebagai agen proteksi terhadap lingkungan ekstrem (Marjoka et al., 2016 ; Akter et al., 2018). Metabolit sekunder ini juga bisa dimanfaatkan ke ranah farmasi dan obat-obatan (Semiarti et al., 2020).

Berbagai senyawa metabolit sekunder pada anggrek yang telah diteliti, tersedia pada website resmi yang berfungsi sebagai basis data internasional. Basis data ini berfungsi sebagai penyedia objek penelitian, menjaga akurasi penelitian, serta meningkatkan prediksi data yang presisi (Parikesit et al., 2017).

Studi *in silico* diprediksikan akan terus meningkat karena dari segi biaya relatif terjangkau (Parikesit et al., 2017). Studi *in silico* juga dapat dimanfaatkan dalam pembuatan desain obat, mengetahui interaksi antar protein yang dapat menyebabkan suatu penyakit, analisis ekspresi genetik hingga penanda molekuler (Parikesit et al., 2017). Perkembangan teknologi yang modern dan canggih, menghasilkan penelitian berbasis komputer sebagai tahapan awal desain penelitian sebelum di laboratorium (Gibas & Jambeck, 2001 Trisilowati & Mallet, 2012). Sejak 2002, terdapat 1700 basis data yang terus berkembang hingga saat ini (Imker, 2018).

Beberapa masalah besar yang dihadapi pada masa kini adalah mikroba patogen yang mengalami resistensi antibiotik dan pengobatan kanker yang berdampak pada pasien. Antibiotik dapat membunuh dan melemahkan mikroba seperti bakteri, jamur, dan parasit (Martens and Demain, 2017). Kebanyakan antibiotik yang digunakan adalah bahan kimia yang mampu menyebabkan mikroba menjadi resisten (Prestinaci et al., 2015). Oleh karena itu, dibutuhkan penemuan molekul bioaktif sebagai alternatif baru penggunaan antibiotik (Ningsih et al., 2016). Senyawa bioaktif tanaman seperti metabolit sekunder telah banyak diteliti memiliki sifat antimikroba (Isah, 2019; Yogabaanu et al., 2017). Egra et al. (2019) menyatakan bahwa ekstrak daun dan kulit batang tanaman bakau (*Rhizophora mucronata*) mengandung senyawa flavonoid, tannin, alkaloid dan terpenoid yang berpotensi sebagai antimikroba terhadap *Ralstonia solanacearum*. Ekstrak daun *Geranium homeanum* mengandung senyawa alkaloid dan triterpenoid yang memiliki aktivitas antibakteri pada *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Rahmawati et al., 2017). Berdasarkan penelitian Khameneh et al. (2019), mekanisme senyawa metabolit sebagai antibakteri berkaitan erat dengan terganggunya proses sintesis peptidoglikan sehingga

pembentukan dinding sel bakteri tidak sempurna. Akan tetapi, aktivitas tersebut tergantung dari jenis antibiotik yang digunakan. Sebagai antijamur, senyawa metabolit khususnya alkaloid dapat merusak membran sel sehingga menghasilkan perubahan permeabilitas sel, perubahan pengangkutan dan homeostasis serta perubahan susunan dinding sel yang mengarah pada terhambatnya pertumbuhan sel atau kematian sel (Egra et al., 2019 ; Friska et al., 2021). Berdasarkan riset Sant et al. (2016) senyawa metabolit seperti fenol juga dapat mendenaturasi protein sel, mengganggu metabolisme mikrobia, serta melisis dinding sel. Jamaluddin et al., (2015) menyatakan bahwa dengan adanya tannin, flavonoid, karbohidrat, dan glukosida pada anggrek mampu menghambat pertumbuhan bakteri dan bermanfaat sebagai anti-infeksi mikroba. Oleh karena itu, anggrek memiliki potensi sebagai alternatif antibiotik.

Selain sebagai antimikroba, anggrek juga berpotensi sebagai antikanker. Kanker adalah kondisi sel yang bertambah banyak tanpa kontrol dan memiliki potensi untuk bermetastasis (Ochwang et al., 2014). Pengobatan kanker ada berbagai macam yakni kemoterapi, obat, dan radioterapi. Kemoterapi menyebabkan kerusakan berkelanjutan seperti menimbulkan kerontokan rambut, menurunkan nafsu makan, mual, dan cemas (Chui, 2019). Bahan kemoterapi berupa sispaltin, *carboplatin*, oksaliplatin, *docetaxel* dan *paclitaxel* mengakibatkan rambut rontok. Sedangkan *cyclofosfamide*, doxorubisin, 5 fluoro urasil, leucoverin, bleomisin, *etoposide*, *irinotecan*, leucoverin, dan metotreksat mengakibatkan mual (Darmawan et al., 2019). Oleh sebab itu, banyak penelitian yang dilakukan pada produk tumbuhan seperti vinca alkaloid, apipodophyllotoxins dan turunan camptothecin untuk mendeteksi adanya potensi sebagai alternatif obat antikanker. (Taneja et al., 2007; Desai et al., 2008). Polifenol, flavonoid, dan *brassinosteroid* dari tanaman terrestrial telah diidentifikasi sebagai antikanker (Greenwell & Rahman, 2015). Polifenol seperti flavonoid, tannin, kurkumin, *resveratrol*, *galocatechin* berperan sebagai antioksidan alami untuk mengurangi dampak kanker itu sendiri (Azmi et al., 2006; Apostolou et al., 2013). Flavonoid memiliki efek sitotoksik pada berbagai macam kanker seperti hepatoma (Hep-G2) dengan IC50 sebesar 0,024 μM pada penggunaan *carpachromene*, karsinoma serviks (Hela) dengan IC50 sebesar 31 μM pada penggunaan *derrone*, kanker payudara (MCF-7) dengan IC50 sebesar 24 μM pada penggunaan *derrone*, leukimia (sel HL-60) dengan IC50 sebesar 30 μM pada penggunaan *warangalone* (Kumar et al., 2013; Wen et al., 2014). *Brassinosteroids* berinteraksi dengan siklus sel dan menghambat pertumbuhan sel kanker (Malikova et al., 2008). Tumbuhan memiliki potensi besar sebagai sumber obat-obatan antikanker dan sudah ada 3000 dari 35000 tanaman yang sudah diidentifikasi dapat menghasilkan aktivitas antikanker (Desai et

al., 2008). Aggrek memiliki fitokimia seperti alkaloid, turunan *bibenzyl*, flavonoid, sehingga metabolit sekunder anggrek memiliki peran yang signifikan sebagai antikanker (Gutierrez, 2010; Singh *et al.*, 2012; Pant, 2013).

Database yang berisi senyawa metabolit sekunder pada anggrek semakin mudah untuk diakses dan dapat dimanfaatkan sebagai acuan dalam pengembangan potensi bioaktif. Oleh karena itu, pada artikel ini, dilakukan metode *in silico* dengan basis data dan *tools* berbasis web seperti Pubchem, Phytochem, dan Way2drug untuk memprediksi potensi metabolit sekunder anggrek sebagai antikanker dan antibakteri. *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) dilakukan untuk menentukan aktivitas metabolit sekunder anggrek sebagai antikanker dan antimikroba. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menyediakan informasi awal mengenai potensi anggrek dalam bidang medis dan farmasi.

Metode

Pada penelitian ini, data senyawa metabolit sekunder yang diperoleh dari 3 genus anggrek yang telah banyak dibudidayakan di Indonesia yakni *Vanilla* sp., *Dendrobium* sp., dan *Vanda* sp. (Tabel 1). Daftar nama metabolit sekunder dari ke-3 genus anggrek diunduh dari KNAPsACK-3D (http://www.knapsackfamily.com/KNAPsACK_Family/) dan Dr. Dukes's Phytochemical and Ethnobotanical Database (<https://phytochem.nal.usda.gov/>). Analisis probabilitas nilai Pa "aktif" dan Pi "inaktif" dilakukan dengan mengoleksi Canonical SMILE (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) dari masing-masing senyawa metabolit sekunder menggunakan database online Pubchem pada laman (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) (<http://195.178.207.233/PASS/index.html>) digunakan untuk menentukan potensi aktivitas antikanker dan antimikroba yang didasarkan dari hubungan antara struktur senyawa dan aktivitas biologisnya atau *Structure Activity Relationship* (SAR) (Filimonov *et al.*, 2014). Hasil tes PASS online memberikan informasi nilai Pa (*Potential activity*) dan Pi (*Potential inhibitory*). Nilai uji PASS Pa > 0.7, berarti senyawa tersebut sangat aktif secara biologis dan hasilnya tidak berbeda nyata

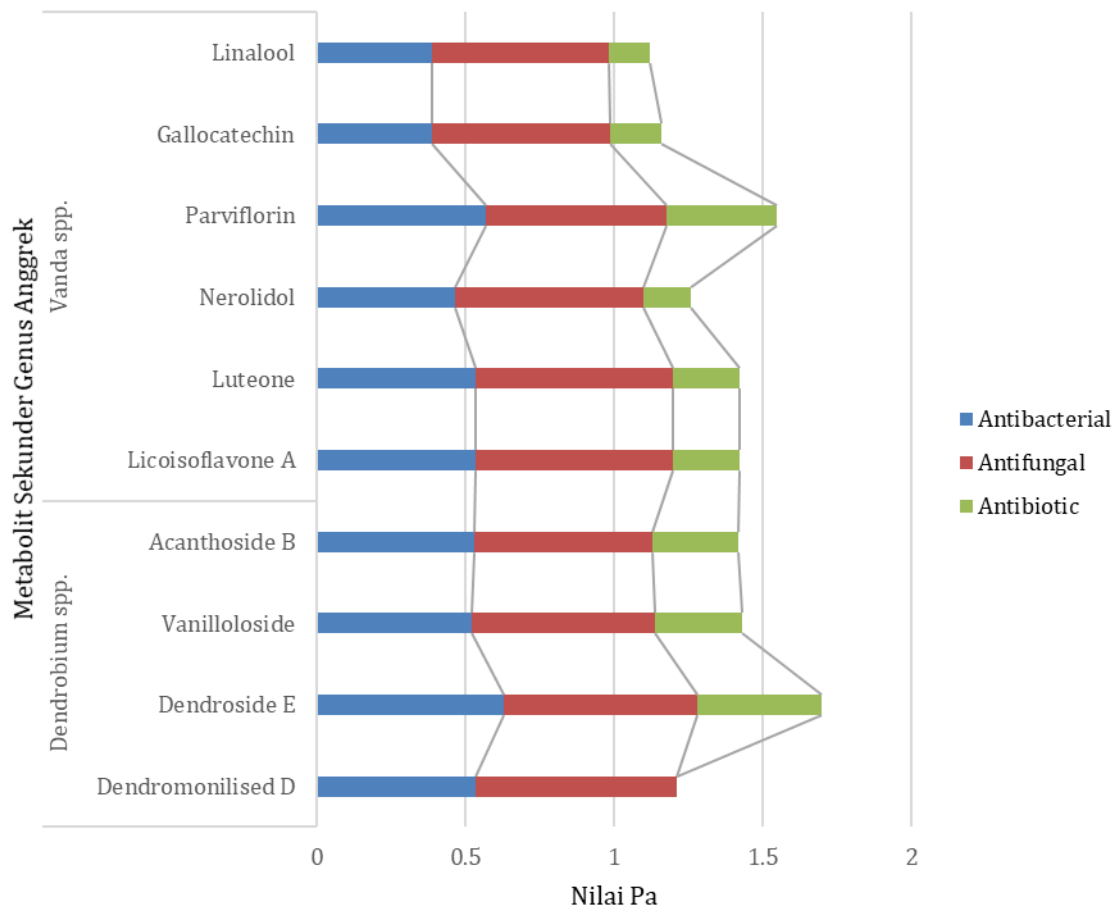
dengan uji pada skala laboratorium. Sebaliknya, jika nilai Pa 0.5 < Pa < 0.7, senyawa tersebut memiliki bioaktivitas yang cukup tinggi, menjadikannya senyawa bioaktif yang akan menunjukkan peluang keberhasilan yang tinggi ketika diuji secara *in vitro* dan atau *in vivo* secara eksperimental (Malikhana *et al.*, 2021)

Hasil

Berdasarkan data dari KNAPsACK dan PASS Online, *Dendrobium* mempunyai 33 senyawa yang berpotensi sebagai antimikroba, sementara *Vanilla* memiliki 4 senyawa antimikroba, dan *Vanda* memiliki 9 metabolit sekunder yang berperan sebagai antimikroba (*Supplementary data*). Data yang ditampilkan pada Gambar 1, merupakan daftar metabolit sekunder yang paling berpotensi sebagai antimikroba dengan rentang nilai Pa > 0.5 atau secara teori memiliki potensi sebagai antimikroba dengan aktivitas potensial lebih dari 50% (Lagunin *et al.*, 2000).

Berdasarkan proses skrining menggunakan PASS online (Gambar 1), metabolit sekunder *Dendrobium* spp., yang memiliki aktivitas antimikroba tertinggi berdasarkan nilai Pa adalah Dendroside E (0.629). Metabolit sekunder dengan aktivitas antifungal tertinggi berdasarkan nilai Pa adalah Dendromonilised D (0.675). Rentang nilai Pa 0.5 < Pa < 0.7 menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas yang baik di penelitian berbasis lab meskipun kemungkinannya masih rendah (Lagunin *et al.*, 2000). Metabolit *Vanilla* memiliki aktivitas antimikroba yang rendah dengan nilai Pa < 0,5 sehingga senyawanya kurang menunjukkan aktivitas yang baik pada penelitian berbasis laboratorium. Berdasarkan prediksi PASS (Gambar 3) genus *Vanda* memiliki aktivitas antibakteri dengan nilai Pa senyawa paviflorin (0.566). Nilai Pa antifungal tertinggi adalah *Licoisoflavone* dan *Luteone* (0.664).

PASS online juga dapat digunakan untuk studi *in silico* skrining aktivitas metabolit sekunder anggrek sebagai antikanker (Tabel 3). Metabolit *Vanilla* planifolia yang memiliki potensi besar sebagai antikanker adalah 4-Hydroxybenzoic acid dengan persentase potensi sebesar 96.7%. Penelitian terkait potensi anggrek sebagai antikanker telah banyak dilakukan, banyak senyawa anggrek yang berperan dalam antikanker dan diuji dengan metode MTT *assay* pada berbagai sel kanker (Tabel 2).



Gambar 1. Nilai Pa (Potential activity) dari beberapa senyawa metabolit sekunder anggrek yang berpotensi sebagai antimikroba

Table 1. Daftar anggrek yang dimanfaatkan menjadi obat tradisional di Indonesia

Genus	Total Spesies di Indonesia	Spesies Anggrek	Lokasi	Pemanfaatan	Metode Penelitian	Referensi
<i>Dendrobium</i> spp.	800	<i>Dendrobium salacense</i> Lindl.	Medan, Sumatera Utara	Daun sebagai obat sakit perut dan diare	Survey masyarakat	Silalahi dan Nisyawati, 2015
		<i>Dedrobium crumenatum</i>	Semenanjung Malaya; Jakarta; Kalimantan	Daun dan buah untuk penanganan jerawat yang diakibatkan oleh mikrobia. Pseudobulb untuk penanganan infeksi telinga dan <i>tuber</i> untuk menangani <i>hematemesis</i> .	Uji kualitatif dan kuantitatif zone inhibisi antimikroba pada ekstrak metanol	Sadili, 2011 Tarmizi et al., 2020 Ariyanti and Pa'i, 2008
<i>Vanda</i> spp.	73	<i>Vanda tricolor</i>	Jawa Tengah, Jawa Timur	Batang dan bunga untuk mengatasi inflamasi, kanker, reumatik dan kelainan saraf	Ekstrak tanaman	Khan et al., 2019 Darmasiwi et al., 2015
<i>Vanilla</i> spp.	100	<i>Vanilla planifolia</i>	-	Tujuan biomedis untuk pengobatan rematik, dan demam	Ekstraksi dan analisis NMR	Palama et al., 2010

Pembahasan

Pada genus *Dendrobium*, penelitian aktivitas antimikroba metabolit *Dendroside E* dilakukan oleh Etono et al. (2020), menggunakan bakteri *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*. Metabolit *Dendroside E* teridentifikasi menunjukkan aktivitas yang kuat pada semua bakteri yang diuji dengan nilai MIC 128

g/ml. *Dendroside E* merupakan senyawa *sesquiterpenoid*. Sandrasagaran et al. (2014) mendeteksi senyawa bioaktif *Dendrobium crumenatum* seperti terpenoid memiliki aktivitas antimikroba terhadap mikroorganisme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella flexeneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus* and *Saccharomyces cerevisiae*.

Tabel 2. Penelitian terkait potensi anggrek sebagai antikanker

Spesies Anggrek	Senyawa/ Metabolit Sekunder	Metode Penelitian dan Target	Referensi
<i>Vanilla planifolia</i>	Naphthalene, Caproic acid, Trimethylacetophenone, and Methyleneicosane	<i>In silico</i> ; menghambat enzim NUDT5 sebagai target pengobatan kanker payudara	El-Hakim, 2021
<i>Vanda cristata</i>	Stilbenoids and phenolic derivatives	<i>In vitro</i> ; Antikanker terhadap gen HeLa and glioblastoma U251 cell lines	Joshi et al., 2020
<i>Dendrobium loddigesii</i>	Moscatin	<i>In vitro</i> ; MTT assay untuk anti-melanoma kanker A375	Cardile et al., 2020
<i>Dendrobium formosum</i>	Ethanolic extract	<i>In vitro</i> ; Antikanker pada T-cell lymphoma	Prasad & Koch, 2014
<i>Dendrobium brymerianum</i>	Moscatilin, gigantol, lusianthridin, dendroflorin	<i>In vitro</i> ; Antikanker pada sel paru-paru, H460 cell line	Klongkumnuankarn et al., 2015)
<i>Dendrobium fimbriatum</i>	Fimbriadimerbibenzyls A-G Dihydrophenanthrene derivative (S)-2,4,5,9-tetrahydroxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>In vitro</i> ; HL-60, SMMC-7721, A-549, MCF-7, dan SW480 cell lines	Xu et al., 2014
<i>Dendrobium gratiosissimum</i>	Dengarols A, dengarols B, moscatilin, gigantol	<i>In vitro</i> ; antikanker pada HL-60 cell lines	Zhang et al., 2008
<i>Dendrobium sinense</i>	Dendrosinens A, Dendrosinens B, Dendrosinens C, Dendrosinens D	<i>In vitro</i> ; Human gastric SGC-7901, human hepatoma BEL-7402, chronic myelogenous leukemia K562 cell lines	Chen et al., 2014

Tabel 3. Potensi metabolit sekunder *Vanilla planifolia* sebagai antikanker berdasarkan PASS Online

Senyawa	Organ	Pa	Pi	Aktivitas	Fungsi
Vanillic acid	Buah	0,964	0,002	Chlordecone reductase inhibitor	Antikanker
4-Hidroxybenzoic acid	Tunas	0,967	0,002	Chlordecone reductase inhibitor	Antikanker

Berdasarkan penelitian Darmasiwi et al. (2015) *Vanda tricolor* mempunyai senyawa aromatik seperti *nerolidol*, *methyl cinnamate*, *eugenol*, *isoeugenol* dan *lactone*. *Eugenol* adalah senyawa fenolik dengan cincin benzene. Gugus hidroksil yang melekat pada cincin benzene mampu menghambat metabolisme mikroba tersebut (Oullette and Rawn, 2015). Berdasarkan penelitian Pavesi et al. (2018) senyawa *eugenol* memiliki aktivitas antimikroba, antibakteri dan antifungal. *Candida albicans* lebih sensitif terhadap senyawa *eugenol* ditandai dengan diameter zona hambat yang terbentuk lebih besar daripada *E. coli* atau *S. aureus*. *Nerolidol* adalah kelompok senyawa *sesquiterpenoid* (Li et al. 2021). Berdasarkan penelitian Krist et al. (2014) minyak cabreuva dengan komponen utama *trans-nerolidol* (86,3%) membuat pertumbuhan bakteri menjadi terhambat hingga 25,6%, sedangkan *cis-nerolidol* menunjukkan penghambatan bakteri 31,9% (SD 30,3%).

Senyawa aromatik pada fase pembungaan *Vanda tricolor* didominasi oleh lebih dari 50% kelompok hidrokarbon dari derivat asam lemak (Darmasiwi et al., 2015). *Parviflorin* merupakan salah satu derivat asam lemak kelompok acetogenins. Rantai karbon acetogenins yang dilengkapi dengan propan-2-ol mampu menghambat transpor elektron mitokondria dengan berikatan pada sisi enzim *ubiquinone*. Transpor elektron yang terhambat menyebabkan ATP tidak

dapat diproduksi sehingga berpotensi memicu apoptosis sel mikroba maupun sel kanker (Lima et al., 2014). Hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil PASS online bahwa *Dendrobium* spp., dan *Vanda* spp., memiliki potensi sebagai antimikroba.

Berdasarkan PASS online, metabolit sekunder *Vanilla* spp., hanya berpotensi sebagai antikanker dan antifungal. *Vanillin* memiliki potensi tinggi sebagai inhibitor *Feruloyl esterase* (FAE) dengan nilai Pa 0.934 atau 93.4% dan dapat diekstraksi dari akar, biji, tunas, dan buah *Vanilla planifolia*. *Cinnamic acid ethyl ester* juga berperan sebagai inhibitor FAE (Dilokpimol et al., 2016) dengan nilai Pa 0,936 dan dapat diekstraksi dari batang *Vanilla planifolia*. FAE adalah senyawa yang diproduksi mikroorganisme genus *Aspergillus* dan *Streptomyces* yang mampu menyebabkan stress oksidatif dan inflamasi (Uraji et al. 2014; Schulz et al., 2018). Penghambatan FAE oleh *Vanillin* dan *Cinnamic acid ethyl ester* akan mengurangi resiko stress oksidatif. *Vanillin* sebagai antimikroba akan mengganggu siklus metabolisme fungi terutama pada saat pembentukan ATP (Chibane et al., 2019).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jamaluddin et al. (2015) senyawa *Vanillin* dari daun *Vanilla planifolia* memiliki aktivitas antibakteri dan antifungi pada berbagai mikroba seperti bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, and *Aspergillus flavus*.

Staphylococcus aureus menunjukkan kerentanan yang relatif rendah terhadap ekstrak daun metanol *Vanilla planifolia* di semua konsentrasi. *Escherichia coli* ditemukan lebih rentan terhadap ekstrak metanol daun *Vanilla planifolia* jika menggunakan ekstrak 50 mg. *Bacillus subtilis* menunjukkan zona hambat maksimum ketika ekstrak 100 mg digunakan. *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan zona hambat maksimum ketika ekstrak 200 mg digunakan.

Metabolit sekunder 4-Hydroxybenzoic acid dan vanillic acid mampu menghambat aktivitas *chlordecone reductase* sehingga berpotensi sebagai antikanker (Seidel *et al.*, 2014). Senyawa 4-Hydroxybenzoic acid merupakan senyawa asam dengan cincin benzene. Vanillic acid adalah turunan senyawa fenol dan produk intermediet dari proses pembentukan vanillin dari asam ferulic (Mishra *et al.*, 2016). Vanillic acid memiliki kemampuan menangkal radikal bebas penyebab kanker (Kumar *et al.* 2011). Senyawa vanillic acid dapat digunakan sebagai inhibitor *chlordecone reductase* dengan cara menekan proses proliferasi yang ada pada sel kanker dan sel tumor dengan efektivitas yang cukup tinggi (Gong *et al.*, 2019).

Chlordecone reductase adalah enzim katalitik yang memiliki reaksi reversible yaitu mampu mengubah *chlordecone* alkohol menjadi *chlordecone* (atau sebaliknya) bersamaan dengan konversi NADP⁺. Menurut Multigner *et al.* (2016) *chlordecone* adalah karsinogen potensial yang mampu menyebabkan tumor dan kanker pada sel hewan dan manusia. Paparan *chlordecone* menyebabkan proliferasi kanker manusia. Ketika aktivitas enzim yang menghasilkan senyawa *chlordecone* ini ditekan, kemampuan proliferasi sel kanker akan menurun dan berujung pada pertumbuhan sel kanker yang sangat sedikit.

Kesimpulan

Berdasarkan analisis *in silico* dengan PASS online, *Dendrobium* spp., dan *Vanda* spp., memiliki potensi sebagai antimikroba (Sandrasagaran *et al.*, 2015; Darmasiwi *et al.*, 2015; Ouletter and Rawn, 2015) sementara *Vanilla* spp., memiliki potensi sebagai antikanker (Seidel *et al.*, 2014). Metabolit sekunder *Dendrobium* spp., yang paling berpotensi sebagai antimikroba adalah *Dendroside E*. Pada *Vanda* spp., *parviflorin* paling berpotensi sebagai antimikroba. Metabolit sekunder 4-Hydroxybenzoic acid yang diekstraksi dari tunas *Vanilla planifolia* berpotensi sebagai inhibitor *chlordecone reductase* pada sel kanker. Penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dan *in vitro* perlu dilakukan untuk membuktikan bahwa hasil penelitian ini relevan.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini didukung oleh Biology Orchid Study Club, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada.

Daftar Pustaka

Alejandro, V., Jorge, H.T., Jessica, B., & Guillermo, P.P. (2016). Progress in use of natural products and their active components against *Helicobacter pylori*. *Advances in*

Microbiology, 6(14), 1091-1129.
<http://dx.doi.org/10.4236/aim.2016.614101>

Apostolou, A., Stagos, D., Galitsiou, E., Spyrou, A., Haroutounian, S., Portesis, N., Trizoglou, I., Hayes, A.W., Tsatsakis, A.M., & Kouretas, D. (2013). Assessment of polyphenolic content, antioxidant activity, protection against ROS-induced DNA damage and anticancer activity of Viti vinifera stem extracts. *Food and Chemical Toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 61, 60–68.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.029>

Ariyanti, E. E., & Pa'i. (2008). Orchids inventory in Sintang Regency, West Kalimantan. *BIODIVERSITAS*, 9(1), 21-24.
<https://doi.org/10.13057/biodiv/d090106>

Azmi, A. S., Bhat, S. H., Hanif, S., & Hadi, S. M. (2006). Plant polyphenols mobilize endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for anticancer properties. *FEBS letters*, 580(2), 533–538.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.12.059>

Bouarab-Chibane, L., Forquet, V., Lantéri, P., Clément, Y., Léonard-Akkari, L., Oulahal, N., Degraeve, P., & Bordes, C. (2019). Antibacterial Properties of Polyphenols: Characterization and QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) Models. *Frontiers in microbiology*, 10, 829.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00829>

Cardile, V., Avola, R., Graziano, A., & Russo, A. (2020). Moscatilin, a bibenzyl derivative from the orchid *Dendrobium loddigesii*, induces apoptosis in melanoma cells. *Chemico-biological interactions*, 323, 109075.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109075>

Chen, X. J., Mei, W. L., Cai, C. H., Guo, Z. K., Song, X. Q., & Dai, H. F. (2014). Four new bibenzyl derivatives from *Dendrobium sinense*. *Phytochemistry Letters*, 9(1), 107–112.
<https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.04.012>

Chui, P. L. (2019). Cancer-and chemotherapy-related symptoms and the use of complementary and alternative medicine. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 6(1), 4–6.
<https://doi.org/10.4103/apjon.apjon-51-18>

Darmasiwi, S., Viti, I., Dita, I., & Endang, S. (2015). The potential production of aromatic compounds in flowers of *Vanda tricolor*. *AIP Conference Proceedings*. 1677, 090006.
<https://doi.org/10.1063/1.4930751>

Darmawan, E., Reina, M., & Budi, R. (2019). Gambaran Hubungan Regimen Dosis dan Efek Samping Kemoterapi pada Pasien Kanker di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Periode BJulan Januari – Februari Tahun 2019. *Majalah Farmaseutik*, 15 (2), 113-122.
<https://doi.org.10.22146/farmaseutik.v15i2.47664>

Desai, A., Qazi, G., Ganju, R., El-Tamer, M., Singh, J., Saxena, A., Bedi, Y., Taneja, S., & Bhat, H. (2008). Medicinal Plants and Cancer Chemoprevention. *Current Drug Metabolis*, 9(7), 581–591. <https://doi.org/10.2174/138920008785821657>

Dilokpimol, A., Mäkelä, M.R., Aguilar-Pontes, M.V., Benoit-Gelber, I., Hilden, K.S., & de Vries, R.P. (2016). Diversity of fungal feruloyl esterases: updated phylogenetic

- classification, properties, and industrial applications. *Biotechnology for Biofuels*, 9(1), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s13068-016-0651-6>
- Egra, S., Mardhiana, Muhammad, A., Nur, J., Harlinda, K., & Tohru, M. (2019). Aktivitas Antimikrobia Ekstrak Bakau (*Rhizophora mucronata*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Ralstonia solanacearum* Penyebab Penyakit Layu. *Agrovigor*, 12 (1), 26-31. <https://doi.org/10.21107/agrovigor.v12i1.5143>
- El-hakim, A., Kinasih, A., Putri, R., Putri, S. U., & Yuda, F. (2021). *In silico* Study of Secondary Metabolite in *Vanilla planifolia* to inhibit NUDT5 as Breast Cancer Target. 1st Bioinformatics and Biodiversity Conference. NST Proceedings, 31–37. <https://doi.org/10.11594/nstp.2021.0705>
- Etono, C.E., Simplice, M.K., Njateng, G.S.S., Tchinda, A., Madeleine, R., Etame, E., Ngane, R.A.N., & Albert, M. (2020). Chemical Composition and Antibacterial Activity of Fractions from *Bridelia micrantha* Stem Bark Methanol Extract. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*, 9(1), 1102-1119. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2020.901.125>
- Filimonov, D.A., Lagunin, A., Glorizova, T., Rudik, A.V., Druzhiloskii, D.S., Pogodin, P.V., & Poroikov, V. (2014). Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chem Heterocycl Comp*, 50(3), 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
- Friska, Y. D., Hujatusnaini, N., Ayatussa'adah, A., & Amin, M. (2021). The Potential of Purple Leaves Ethanol Extract (*Graptophyllum pictum* L.) Against the Growth of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Jurnal Agronomi Tanaman Tropika*, 3(2), 196-207. <https://doi.org/10.36378/juatika.v3i2.1325>
- Gibas, C., & Jambeck, P. (2001). Developing Bioinformatics Computer Skills. In *Briefings in Bioinformatics* (1st ed.). O'Reilly, 26(5), 427. <https://doi.org/10.1093/bib/2.4.405>
- Gong, J., Zhou, S., & Yang, S. (2019). Vanillic Acid Suppresses HIF-1 α Expression via Inhibition of mTOR/p70S6K/4E-BP1 and Raf/MEK/ERK Pathways in Human Colon Cancer HCT116 Cells. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 465. <https://doi.org/10.3390/ijms20030465>
- Greenwell, M., & Rahman, P. K. S. M. (2015). Medicinal Plants: Their Use in Anticancer Treatment. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(10), 4103–4112. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(10\).4103-12](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(10).4103-12)
- Gutierrez, R.M.P. (2010). Orchids: a review of uses in traditional medicine, its phytochemistry and pharmacology. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4 (8), 592-638. <https://doi.org/10.5897/JMPR10.012>
- Hernández-Alvarado, R. B., Madariaga-Mazón, A., & Martínez-Mayorga, K. (2019). Prediction of toxicity of secondary metabolites. *Physical Sciences Reviews*, 4(11), 1–12. <https://doi.org/10.1515/psr-2018-0107>
- Huda, M.K., & Hoque, M.M. (2018). Investigation of secondary metabolites of nine medicinally important orchids of Bangladesh. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7 (5), 602-606.
- Imker, H. J. (2018). 25 Years of Molecular Biology Databases: A Study of Proliferation, Impact, and Maintenance. *Frontiers in Research Metrics and Analytics*, 3(5), 1–13. <https://doi.org/10.3389/frma.2018.00018>
- Isah, T. (2019). Stress and defense responses in plant secondary metabolites production. *Biol Res*, 52, 39. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0246-3>
- Jamaluddin, A.F.M., Nusrat, A., Parvin, S., Roni, M.Z.K., & Mayda, U. (2015). Antibacterial and Antifungal Activities of *Vanilla planifolia* Grown in Sher-E-Bangla Agricultural University. *Bangladesh Res. Pub. J*, 11(1), 34-39.
- Janodia, M., Sreedhar, D., Ligrade, V. S., & Udupa, N. (2007). Drug Development Process: A review. *Pharmaceutical Reviews*, 5(6), 1–11.
- Joshi, P. R., Paudel, M. R., Chand, M. B., Pradhan, S., Pant, K. K., Joshi, G. P., Bohara, M., Wagner, S. H., Pant, B., & Pant, B. (2020). Cytotoxic effect of selected wild orchids on two different human cancer cell lines. *Heliyon*, 6(5), e03991. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03991>
- Khameneh, B., Iranshahy, M., Soheili, V., & Bazzaz, B. S. F. (2019). Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrobial resistance and infection control*, 8, 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6>
- Khan, H., Marya, Belwal, T., Mohd Tariq, Atanasov, A. G., & Devkota, H. P. (2019). Genus *Vanda*: A review on traditional uses, bioactive chemical constituents and pharmacological activities. *Journal of ethnopharmacology*, 229, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.031>
- Klongkumnuankarn, P., Busaranon, K., Chanvorachote, P., Sritularak, B., Jongbunprasert, V., & Likhitwitayawuid, K. (2015). Cytotoxic and antimigratory activities of phenolic compounds from *Dendrobium brymerianum*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 6, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/350410>
- Krist, S., Banovac, D., Tabanca, N., Wedge, D. E., Gochev, V. K., Wanner, J., Schmidt, E., & Jirovetz, L. (2015). Antimicrobial activity of nerolidol and its derivatives against airborne microbes and further biological activities. *Natural product communications*, 10(1), 143–148.
- Kumar, S., Pathania, A. S., Saxena, A. K., Vishwakarma, R. A., Ali, A., & Bhushan, S. (2013). The anticancer potential of flavonoids isolated from the stem bark of *Erythrina suberosa* through induction of apoptosis and inhibition of STAT signaling pathway in human leukemia HL-60 cells. *Chemico-biological interactions*, 205(2), 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.06.020>
- Kusmiati, Endah, B.N., Indriati, R., & Mellova, A. (2021). Antibacterial and antioxidant activity test of crude lutein extracted from sunflower (*Helianthus annuus* L.). *AIP Conf. Proc.* 2331, 050001, 1-6. <https://doi.org/10.1063/5.0041594>
- Lagunin, A., Alla, S., Dmitrii, F., & Vladimir, P. (2000). PASS: Prediction of Activity Spectra for Biologically Active Substances. *Bioinformatics applications Note*, 16(8), 747-748.

- Li, J., Lau, Y., Sun, T., & Chen, C. (2021). Purification and biochemical characterization of an alkaline feruloyl esterase from *Penicillium sumatrense* NCH-S2 using rice bran as substrate. *CyTA - Journal of Food*, 19(1), 1-10. <https://doi.org/10.1080/19476337.2020.1844300>
- Lima, L., Alves, T., Zani, C.L., Sales Junior, P.A., Rohmana, A.J., Johann, S., Cisalpino, P.S., Pimenta, L., & Boaventura, M. (2014). In vitro cytotoxic, antifungal, trypanocidal and leishmanicidal activities of acetogenins isolated from *Annona cornifolia* A. St. -Hil. (Annonaceae). *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 86(2), 829-839. <https://doi.org/10.1590/00013765201420130048>
- Malikhana, A., Yuniastuti, A., Susanti, R., & Nugrahaningsih, W.H. (2021). Studi *in silico* potensi senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*) sebagai ligan pada reseptor G6PD dan PTPN1. *Prosiding Seminar Biologi Ke-9* : 244-249.
- Malíková, J., Swaczynová, J., Kolář, Z., & Strnad, M. (2008). Anticancer and antiproliferative activity of natural brasinosteroids. *Phytochemistry*, 69(2), 418-426. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.07.028>
- Marjoka, A., Alam, O., & Huda M.K. (2016). Phytochemical screening of three medicinally important epiphytic orchids of Bangladesh. *Jahangirnagar University Journal Biology Science*, 5(1), 95-99. <https://doi.org/10.3329/jujbs.v5i1.29748>
- Martens, E., & A. Demain. (2017). The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States. *J Antibiot*, 70, 520-526. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.30>
- Mishra, S., Kullu, M., Sachan, A., Vidyarthi, A.S., & Ann, S.G.S. (2016). Bioconversion of ferulic acid to vanillic acid by *Paenibacillus lactis* SAMS-2001. *Microbiol*, 66, 875-882. <https://doi.org/10.1007/s13213-015-1175-1>
- Multigner, L., Kadhel, P., Rouget, F., Blanchet, P., & Cordier, S. (2016). Chlordecone exposure and adverse effects in French West Indies populations. *Environmental science and pollution research international*, 23(1), 3-8. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4621-5>
- Ningsih, D. R., Zufahari, & Dwi K. (2016). Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder serta Uji Aktivitas Ekstrak Daun Sirsak Sebagai Antibakteri. *Molekul*, 11(1), 101-111.
- Ochwang'I, D. O., Kimwele, C.N., Oduma, J.A., Gathumbi, P.K., Mbaria, J.M., & Kiama, S.G. (2014). Medicinal plants used in treatment and management of cancer in Kakamega County Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 151, 1040-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.051>
- Oullette, R. J., & Rawn, J.D. (2015). *Principles of Organic Chemistry*. Elsevier: Kidlington. p: 133, 132.
- Palama, T.L., Fock, I., Choi, Y.H., Verpoorte, R., & Kodja, H. (2010). Biological Variation of *Vanilla planifolia* Leaf Metabolome. *Phytochemistry*, 71, 567-573. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.12.011>
- Pant, B. (2013). Medicinal orchids and their uses: tissue culture a potential alternative for conservation. *Afr. J. Plant Sci*, 7(10), 448-467. <https://doi.org/10.5897/AJPS2013.1031>
- Parikesit, A. A., Anurogo, D., & Putranto, R. A. (2017). Pemanfaatan bioinformatika dalam bidang pertanian dan kesehatan. *Menara Perkebunan*, 85(2), 105-115. <https://doi.org/10.22302/iribb.jur.mp.v85i2.237>
- Pavesi, C., Banks, L.A., & Hudaib, T. (2018). Antifungal and Antibacterial Activities of Eugenol and Non-Polar Extract of *Syzygium aromaticum* L. *J. Pharm. Sci. & Res*, 10(2), 337-339.
- Prasad, R., & Koch, B. (2014). Antitumor activity of ethanolic extract of *Dendrobium formosum* in T-cell lymphoma: An in vitro and in vivo study. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/753451>
- Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and global health*, 109(7), 309-318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>
- Rahmawati, F., Maria, B., & I Made, A. (2017). Antibacterial Activity and Phytochemical Analysis of *Geranium homeanum* Turez Leaves. *Current Biochemistry*, 4(3), 13-22.
- Sadili, A., & S. Sundari. (2017). Keanekaragaman, Sebaran, dan Pemanfaatan Jenis-Jenis Angrek (Orchidaceae) di Hutan Bodogol, Taman Nasional Gede Pangrango, Jawa Barat. *Widyariset*, 3(2), 95 - 106. <http://dx.doi.org/10.14203/widyariset.3.2.2017.95-106>
- Sandrasagaran U.M., Sreeramanan, S., & Vikneswaran, M. (2014). New Perspective of *Dendrobium crumenatum* Orchid for Antimicrobial Activity Against Selected Pathogenic Bacteria. *Pak. J. Bot*, 46, 719-724.
- Sant, D.G., Tupe, S.G., Ramana C.V., & Deshpande, M.V. (2016). Fungal Cell Membrane Promising Drug Target for Antifungal Therapy. *Journal of Applied Microbiology*, 121, 1498-1510. <https://doi.org/10.1111/jam.13301>
- Schulz, K, Nieter, A., Scheu, A.K., Copa-Patiño, J.L., Thiesing, D., Popper, L., & Berger, R.G. (2018). A type D ferulic acid esterase from *Streptomyces werraensis* affects the volume of wheat dough pastries. *Appl Microbiol Biotechnol*, 102(3), 1269 - 1279. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8637-2>
- Seidel, C., Schneckeburger, M., Dicato, M., & Diederich, M. (2014). Antiproliferative and proapoptotic activities of 4-hydroxybenzoic acid-based inhibitors of histone deacetylases. *Cancer Lett*, 343(1), 134-46. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.026>
- Sheehan, T. J. (1992). *Orchids. Introduction to Floriculture*. 113-142. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-437651-9.50010-5>
- Silalahi, M., and Nisyawati. (2015). Utilitation of Orchids as Medicinal Plants by Ethnic Batak of North Sumatra. *Berita Biologi*, 14(2), 188-192.
- Singh, S., Singh, A.K., Kumar, S., Kumar, M., Pandey, P.K., & Singh, M.C.K. (2012). Medicinal properties and uses of orchids: a concise review. *Elix. Appl. Bot*, 52, 11627-11634
- Soetopo, L., & Pandji, D.F. (2019). Revisited the Diversity of Epiphyte Orchids at Senduro, Bromo Tengger Semeru National Park, Indonesia. *Bioscience Research*. (2), 1308 -

- Taneja, S.C., & Qazi, G.N. (2007). Bioactive Molecules in Medicinal Plants: A perspective in their therapeutic action, in Drug discovery and development. Chorghade, MS., editor. John Wiley and Sons, Inc; 2007. p. 1-50.
- Tarmizi, N., Yen, H.S., Ismail, N., Nik, W.N.W., Nazri, N.K., & Diah, S.A.M. (2020). Utilization of *Dendrobium crumenatum* as Anti-Corrosion Additive for Mild Steel In Different Seawater Velocities. *Journal of Sustainability Science and Management*, 15(5), 19-28. <https://doi.org/10.46754/jssm.2020.07.004>
- Trisilowati, & Mallet, D. G. (2012). *In silico* Experimental Modeling of Cancer Treatment . *ISRN Oncology*. 2012: 1–8. <https://doi.org/10.5402/2012/828701>
- Uraji, M., Arima, J., Inoue, Y., Harazono, K., & Hatanaka, T. (2014). Application of Two Identified and Characterized Feruloyl Esterases from *Streptomyces* sp. in the Enzymatic Production of Ferulic Acid from Agricultural Biomass. *PLOS one*, 9(8), e104584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104584>
- Wen, L., Wu, D., Jiang, Y., Prasad, K.N., Lin, S., Jiang, G., He, J., Zhao, M., Luo, W., & Yang, B. (2014). Identification of flavonoids in litchi (*Litchi chinensis* Soon.) leaf and evaluation of anticancer activities. *Journal of Functional Foods*, 6, 555–563. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.11.022>
- Wu, Y., & Wang, G. (2018). Machine learning based toxicity prediction: From chemical structural description to transcriptome analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms19082358>
- Xu, F. Q., Xu, F. C., Hou, B., Fan, W. W., Zi, C. T., Li, Y., Dong, F. W., Liu, Y. Q., Sheng, J., Zuo, Z. L., & Hu, J. M. (2014). Cytotoxic bibenzyl dimers from the stems of *Dendrobium fimbriatum* Hook. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(22), 5268–5273. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.052>
- Yogabaanu, U., J. F. Weber, P. Convey, M. Rizman-Idid, S. A. Alias. (2017). Antimicrobial properties and the influence of temperature on secondary metabolite production in cold environment soil fungi. *Polar Science*, 14, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.polar.2017.09.005>
- Zhang, C. F., Wang, M., Wang, L., Linuma, M., Zhang, M., Xu, L. S., & Wang, Z. T. (2008). Chemical constituents of *Dendrobium gratosissimum* and their cytotoxic activities. *Indian Journal of Chemistry- Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 47(6), 952–956. <https://doi.org/10.1002/chin.200841211>