

INHIBISI DNMT3B UNTUK MENGHAMBAT PERKEMBANGAN SEL KANKER KULIT DENGAN SENYAWA MINYAK ATSIRI KAYU MANIS MELALUI STUDI IN SILICO DAN PROTEOMIK

Khusnul Agustina^{1a}, Putri Anggraini Budianto¹, Christopher Filando Santoso¹, Rumiya¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

^aEmail Korespondensi :agustinakhusnul@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Kayu manis (*Cinnamomum cassia*) merupakan tanaman obat yang banyak dimanfaatkan menjadi bahan obat karena kandungan zat antioksidan yang terkandung didalamnya. Paparan dari sinar UV yang berlebihan pada kulit dapat berdampak buruk, dan salah satu dampak bahayanya adalah kanker kulit. Sinar UV dapat meningkatkan ekspresi protein DNMT3B dan juga kadar ROS. Namun, pengobatan kanker yang menarget DNMT terutama DNMT3B belum banyak dieksplorasi, sehingga penelitian ini dimaksudkan untuk mengeksplorasi potensi minyak atsiri kayu manis dalam menarget protein DNMT3B dalam penghambatan perkembangan sel kanker kulit akibat paparan sinar matahari yang berlebihan.

Metode: Penelitian dilaksanakan melalui pendekatan *in silico* dan proteomik. Bahan riset diperoleh dari berbagai basis data yang diantaranya adalah CMAUP, ChEMBL, PubChem, Google Scholar, PubMed, dan RCSB. Bahan yang telah diperoleh kemudian diolah menggunakan bantuan perangkat lunak KNIME dan MOE V.2010.

Hasil: Terdapat empat senyawa aktif minyak atsiri kayu manis memiliki banyak kesamaan struktur dengan kedua obat inhibitor DNMT3B (azatisidin dan desitabin), dan 3 diantaranya yaitu *cinnamaldehyde*, *cis-2-methoxycinnamic acid*, dan *coumarine* diprediksi dapat menghambat DNMT3B dengan baik. Selain itu, ditinjau dari interaksi ikatannya dengan DNMT3B menggunakan perangkat lunak MOE, *cis-2-methoxycinnamic acid* memiliki ikatan yang lebih stabil apabila dibandingkan dengan ligan alaminya DNMT3B itu sendiri (gliserol).

Kesimpulan: Kandungan zat aktif minyak atsiri kayu manis diperkirakan mampu menghambat protein DNMT3B dalam penghambatan perkembangan sel kanker kulit dengan perkiraan senyawa paling potennya adalah *cis-2-methoxycinnamic acid*.

Kata kunci: kayu manis, kanker kulit, DNMT3B, *cis-2-methoxycinnamic acid*.

ABSTRACT

Introduction: Cinnamon (*Cinnamomum cassia*) is often used as a medicinal plant because of its antioxidant properties. UV overexposure leads to many harmful impacts, one of them being the increase in the rate of skin cancer risk. UV rays increase DNMT3B expression and ROS level. However, anti-skin cancer drugs that target DNMT3B have not been explored yet, and this study aims to explore cinnamon essential oil's potency in targeting DNMT3B to stop UV-induced skin cancer development.

Methods: The research was carried out through an *in silico* and proteomic approach. Research materials were obtained from various databases including CMAUP, ChEMBL, PubChem, Google Scholar, PubMed, and RCSB. The materials that have been obtained are processed using KNIME and MOE V.2010 software.

Result: As a result, KNIME analysis showed many similarities between four of cinnamon's active compounds and DNMT3B inhibitors (azacytidine and decitabine). Three of the essential oil compounds; *Cinnamaldehyde*, *cis-2-methoxy cinnamic acid*, and *coumarin* are

predicted to inhibit DNMT3B. Moreover, using the molecular docking approach, cis-2-methoxy cinnamic acid has more stable bonds compared to its native ligand (glycerol).

Conclusion: *In conclusion, the active compounds in cinnamon essential oil were potential to inhibit DNMT3B and prevent skin cancer development with cis-2-methoxy cinnamic acid as the most potent inhibitory compound.*

Keywords: *Cinnamon, skin cancer, DNMT3B, cis-2-methoxycinnamic acid.*

PENDAHULUAN

Metilasi DNA merupakan proses penambahan gugus metil yang dapat mengubah aktivitas ekspresi gen. Salah satu enzim yang mengkatalisis proses ini adalah DNA *methyltransferase* 3B. Proses ini dapat mengalami gangguan yang menyebabkan penyimpangan metilasi DNA. Penyimpangan ini dapat berupa hipermetilasi dan hipometilasi.^[1] Pada kanker, hipometilasi dan hipermetilasi merupakan penanda yang fundamental. Hipermetilasi DNA adalah mekanisme yang dapat menginduksi peredaman *tumor suppressor gene*, sedangkan hipometilasi DNA adalah mekanisme yang berkontribusi dalam overekspresi onkogen.^[2]

Penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa ekspresi dari DNA *methyltransferase* 3B (DNMT3B) naik secara signifikan akibat paparan dari sinar ultraviolet B (UVB). Hal tersebut berawal dari kenaikan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan mengakibatkan terjadinya hipermetilasi pada protein P16INK4 yang merupakan *tumor suppressor gene* teredam, sehingga memicu terjadinya kanker kulit.^{[3][4]} Proses tersebut merupakan salah satu mekanisme

fotokarsinogenesis, yang mana fotokarsinogenesis dapat didefinisikan sebagai proses berkembangnya kanker kulit yang disebabkan oleh paparan sinar UV.^[5] Kasus kanker kulit 5 tahun terakhir (2015-2020) di Indonesia mencapai angka 4331 kasus dan kasus yang baru muncul pada tahun 2020 mencapai angka 1609 dengan angka kematian mencapai 699 diantaranya.^[6]

Azacitidine dan *Decitabine* merupakan 2 obat yang baru mendapat persetujuan dari FDA (*Food Drug Administration*) yang mana kedua obat tersebut dapat menghambat dan menurunkan ekspresi dari DNMT3B.^[7] Antara kedua obat tersebut, *Decitabine* terbukti lebih poten daripada *azacitidine*, namun hal tersebut mengarah pada hipometilasi DNA dan kerusakan DNA dalam konsentrasi dua hingga sepuluh kali lipat lebih rendah dari *azacitidine*.^[8] Maka dari itu *Decitabine* memiliki efek dapat menginduksi kerusakan DNA dan sitotoksitas apabila diberikan pada dosis tinggi (dosis yang biasa digunakan pada pasien kanker).^[7]

Kayu manis (*Cinnamomum cassia*) merupakan tanaman obat yang tidak hanya digunakan untuk konsumsi sehari-



hari, namun juga dapat dijadikan sebagai bahan untuk dijadikan produk obat.^[9] Minyak atsiri yang didapat dari kayu manis mengandung banyak senyawa aktif yang diantaranya adalah *cinnamaldehyde*, *cis-2-methoxycinnamic acid*, *cinnamyl acetate*, dan sebagainya.^[10] Senyawa aktif minyak atsiri kayu manis tersebut memiliki aktivitas farmakologi yang penting, salah satunya adalah aktivitas antioksidan.^[11] Tingginya level ROS dapat menyebabkan stres oksidatif dengan menyebabkan ketidakseimbangan antara kadar antioksidan dan prooksidan, sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dapat mencegah stres oksidatif.^[12]

Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri kayu manis memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker kulit akibat fotokarsinogenesis dengan menarget protein DNMT3B. Dikarenakan obat yang menarget DNMT3B sendiri masih belum banyak diteliti dan mendapat persetujuan oleh badan-badan internasional seperti FDA, maka pengujian aktivitas inhibisi DNMT3B dari senyawa minyak atsiri kayu manis dapat menjadi pengetahuan baru dalam pengembangan pengobatan terapi epigenetik.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan melalui pendekatan *in silico* yang mana

penelitian dilakukan menggunakan bantuan komputer yang mana pada penelitian menggunakan Laptop ASUS VivoBook S14 dengan spesifikasi Intel® Core (™) i5, Software Windows 10. Selain itu, dilakukan juga studi proteomik untuk mengkaji protein target. Bahan-bahan riset diperoleh dari berbagai basis data yang diantaranya adalah CMAUP, ChEMBL dan PubChem untuk memperoleh kode SMILE dari masing-masing senyawa uji; Google Scholar dan PubMed untuk mencari profil metabolomik *C. cassia*; serta RCSB untuk memperoleh stuktur 3D dari protein target. Bahan yang telah diperoleh kemudian diolah menggunakan bantuan perangkat lunak KNIME dan MOE V.2010.

HASIL

3.1 Profil metabolomik minyak atsiri kayu manis

Tujuan dari pencarian profil metabolomik ini adalah untuk mencari senyawa yang terkandung dalam kayu manis beserta informasi kelimpahan dari masing-masing senyawa. Tabel 1 menunjukkan profil metabolomik kayu manis yang telah dirangkum dari 3 studi pustaka yang berbeda dan menghasilkan %area GC-MS yang berbeda-beda karena pelaksanaan ekstraksi minyak esensial yang berbeda-beda dari ketiganya. Dari ketiga studi yang berbeda diambil 2 senyawa dengan kelimpahan tertinggi pada setiap studi yang diantaranya adalah *cinnamaldehyde*, *cis-2-*



methoxycinnamic acid, o-methoxycinnamaldehyde, dan coumarin.

Tabel 1. Profil metabolomik minyak atsiri kayu manis

| Senyawa | Kelimpahan (%area GC-MS) | | |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
| | Chang dkk., 2013 | Liang dkk., 2019 | Wang dkk., 2009 |
| <i>cinnamaldehyde</i> | 42.37 | 62.96 | 30.36 |
| <i>cis-2-methoxycinnamic acid</i> | 43.06 | - | - |
| <i>cinnamyl acetate</i> | 1.83 | 0.40 | - |
| <i>o-methoxycinnamaldehyde</i> | 5.11 | - | 25.39 |
| <i>benzaldehyde</i> | - | 0.21 | 0.10 |
| <i>coumarin</i> | 1.25 | 5.26 | - |
| <i>procyanidin B1</i> | - | 0.29 | - |
| <i>acetaldehyde</i> | - | - | 0.47 |

3.2 Perbandingan obat inhibitor DNMT3B dengan senyawa minyak atsiri kayu manis

Tabel 2 menunjukkan nilai kesamaan struktur antara senyawa minyak atsiri kayu manis dengan obat inhibitorynya.

Berdasarkan hasil yang diperoleh, keempat senyawa yang diuji menghasilkan nilai yang mendekati 1 dengan nilai kesamaan struktur tertingginya ada pada kesamaan antara senyawa *o-methoxycinnamaldehyde* dengan *Decitabine*

Tabel 2. Nilai kesamaan struktur antara senyawa minyak atsiri kayu manis dengan obat inhibitor DNMT3B

| No | Senyawa | Nilai kesamaan struktur dengan Obat inhibitor DNMT3B | |
|----|-----------------------------------|--|-------------------|
| | | <i>Azacitidine</i> | <i>Decitabine</i> |
| 1 | <i>Cinnamaldehyde</i> | 0.941 | 0.942 |
| 2 | <i>Cis-2-Methoxycinnamic acid</i> | 0.895 | 0.897 |
| 3 | <i>o-methoxycinnamaldehyde</i> | 0.947 | 0.948 |
| 4 | <i>Coumarin</i> | 0.880 | 0.882 |

3.3 Perbandingan obat inhibitor DNMT3B dengan senyawa minyak atsiri kayu manis

Hasil *random forest (RF)* model

menunjukkan bahwa terdapat 45 dari 49 data mengenai IC50 dari penghambatan protein DNMT3B yang dapat diklasifikasikan dengan benar.



Tabel 3. *Random forest model* protein DNMT3B

| <i>Overall accuracy</i> | <i>Overall error</i> | <i>Correctly classified</i> | <i>Incorrectly classified</i> |
|-------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 91.84% | 8.16% | 45 | 4 |

Kemudian, model RF yang telah dibuat digunakan untuk menentukan nilai prediksi inhibisi senyawa minyak atsiri kayu manis, dan telah didapatkan hasil

sebanyak 16 senyawa dengan masing-masing nilai prediksinya. Dari keenambelas senyawa, seluruhnya memiliki nilai prediksi yang baik (mendekati 1,00). Dua diantaranya merupakan *cis-2-methoxycinnamic acid* dan *cinnamaldehyde* yang merupakan senyawa dalam minyak atsiri kayu manis dengan kelimpahan yang besar.

Tabel 4. Nilai prediksi inhibisi senyawa minyak atsiri kayu manis

| No | Senyawa | Nilai Prediksi |
|----|---|----------------|
| 1 | <i>Protocatechuic Acid</i> | 0.92 |
| 2 | <i>Ethyl Cinnamate</i> | 0.92 |
| 3 | <i>Cinnamic acid</i> | 0.92 |
| 4 | <i>O-Coumaric Acid</i> | 0.92 |
| 5 | <i>Cis-2-Methoxycinnamic Acid</i> | 0.91 |
| 6 | <i>Cinnamaldehyde</i> | 0.91 |
| 7 | <i>2-Hydroxycinnamaldehyde</i> | 0.91 |
| 8 | <i>1-Methoxy-4-[(Z)-Prop-1-Enyl]Benzene</i> | 0.90 |
| 9 | <i>Coniferyl Aldehyde</i> | 0.90 |
| 10 | <i>(E)-3-(2-Methoxyphenyl)Prop-2-Enal</i> | 0.90 |
| 11 | <i>Styrene</i> | 0.89 |
| 12 | <i>Linalool</i> | 0.89 |
| 13 | <i>Coumarin</i> | 0.87 |
| 14 | <i>Epicatechin Gallate</i> | 0.87 |
| 15 | <i>Procyanidin B1</i> | 0.84 |
| 16 | <i>Procyanidin B2</i> | 0.84 |
| 17 | <i>Procyanidin C1</i> | 0.84 |

3.4 Interaksi senyawa minyak atsiri kayu manis dengan protein DNMT3B beserta *native ligand* nya

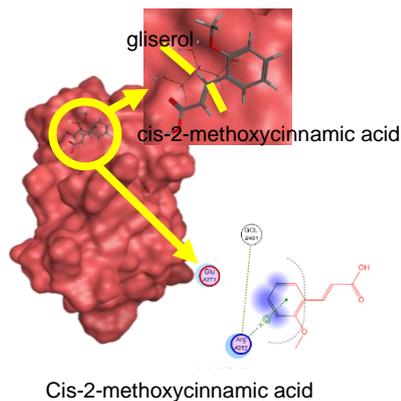
Tabel 5. Hasil *molecular docking* antara senyawa minyak atsiri kayu manis dengan protein DNMT3B beserta *native ligand* nya

| Senyawa | RMSD (Å) | S (kcal/mol) |
|-----------------------------------|----------|--------------|
| <i>Cinnamaldehyde</i> | 1.8736 | -5.1662 |
| <i>Cis-2-Methoxycinnamic Acid</i> | 1.7874 | -7.3320 |
| <i>Gliserol (native ligand)</i> | 1.9640 | -6.2414 |

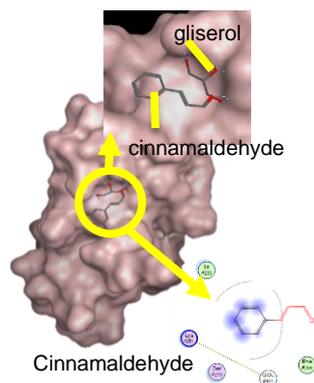
Tabel 5 menunjukkan hasil *molecular docking* yang diperoleh menggunakan bantuan perangkat lunak MOE V.2010. *Cis-2-methoxycinnamic Acid* merupakan senyawa *C. cassia* dengan *docking score* yang paling baik, bahkan lebih baik dari

pada *native ligand* DNMT3B sendiri. Sehingga dapat dikatakan bahwa ikatan antara *cis-2 methoxycinnamic acid* dengan DNMT3B lebih stabil dibandingkan dengan *native ligand*nya.





Gambar 1. Visualisasi 3D dan 2D *molecular docking* dari *cis-2 methoxycinnamic acid*



Gambar 2. Visualisasi 3D dan 2D *molecular docking* dari *cinnamaldehyde*

Potensi senyawa minyak atsiri kayu manis dalam penghambatan protein DNMT3B

DNMT3B merupakan protein yang berfungsi untuk mengkatalisis proses metilasi DNA, dimana proses tersebut dapat terjadi penyimpangan seperti hipermetilasi. Hipermetilasi ini dapat menyebabkan kanker, salah satunya adalah kanker kulit.^[5] Hipermetilasi diawali dengan naiknya level ROS yang menyebabkan ekspresi yang berlebihan dari DNMT3B dan menyebabkan hipermetilasi berujung pada peredaman dari *tumor suppressor gene* (P16INK4A).

Peredaman P16INK4A dapat menyebabkan pertumbuhan kanker kulit.

Cinnamomum cassia merupakan tanaman obat yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan,^[11] yang dapat mencegah stres oksidatif akibat tingginya level ROS.^[12] Minyak esensial serai wangi mengandung banyak senyawa aktif penting, yang diantaranya memiliki kelimpahan terbesar adalah *cinnamaldehyde*, *cis-2-methoxycinnamic acid*, *omethoxycinnamaldehyde*, dan *coumarin*.^{[13][14][15]}

Sejauh ini hanya terdapat 2 obat inhibitor DNMT3B yang baru mendapat persetujuan dari FDA yaitu *azacytidine* dan *decitabine*.^[7] Berdasarkan kesamaan strukturnya, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kesamaan struktur berdasarkan *fingerprint* antara keempat senyawa minyak atsiri kayu manis dengan kedua obat inhibitorynya memiliki nilai kesamaan yang cukup tinggi, dimana mendekati 1 yaitu ada pada rentang 0.880-0.948 yang artinya struktur antara kedua senyawa tersebut semakin mirip. Kesamaan struktur tertingginya adalah antara senyawa *o-methoxycinnamaldehyde* dengan *decitabine*. *Decitabine* merupakan obat inhibitor DNMT3B yang lebih poten dibandingkan dengan *azaticidine*, namun lebih memiliki efek toksik dan juga dapat menginduksi kerusakan DNA.^[8]

Random Forest model (RF model)

merupakan model struktur yang dibuat dengan *machine learning random forest* yang mana model nya dibuat berdasarkan senyawa yang memiliki aktivitas inhibisi dari protein DNMT3B berdasarkan *fingerprint* yang khas pada masing-masing senyawa. Tabel 3. Menunjukkan bahwa RF model yang dihasilkan menunjukkan overall accuracy sebesar 91.84% Sehingga dapat dikatakan bahwa model yang dihasilkan akurat. Model RF tersebut kemudian digunakan untuk menentukan nilai prediksi inhibisi senyawa minyak atsiri kayu manis dan menghasilkan data bahwa *Cinnamaldehyde*, *cis-2-methoxycinnamic acid*, dan *coumarine* merupakan senyawa yang memiliki nilai prediksi inhibisi DNMT3B yang cukup tinggi setelah ditelusuri. Senyawa *cinnamaldehyde* dan *cis-2-methoxycinnamic acid* merupakan 2 senyawa yang nilai prediksi inhibisinya mendekati 1 yaitu 0.91, dimana semakin mendekati 1 maka artinya senyawa tersebut diprediksi dapat menginhibisi protein target. Dari kedua pengujian tersebut, disaring 2 senyawa yang memiliki potensi tertinggi yaitu *cinnamaldehyde* dan *cis-2-methoxycinnamic acid*. *Cinnamaldehyde*, diketahui memiliki kemampuan dapat sebagai anti-oksidan, anti-tirosinase dan *antimelanogenic* pada sel melanoma.^[16] Sedangkan untuk senyawa *cis-2-methoxycinnamic acid* belum banyak diketahui potensinya.

Menariknya, ketika dilakukan pengujian lebih lanjut mengenai interaksi antara senyawa minyak atsiri kayu manis dengan protein DNMT3B, dari kedua senyawa yang unggul ketika diuji menggunakan perangkat lunak KNIME, *cis-2-methoxycinnamic acid* diketahui memiliki ikatan yang stabil dengan protein DNMT3B. Nilai yang ditinjau pada penelitian ini berfokus pada nilai RMSD nya dan S atau *docking score* nya. RMSD merupakan nilai yang menunjukkan validitas dari hasil *docking* yang mana nilai RMSD yang baik adalah yang kurang dari 2. Sedangkan *docking score* merupakan nilai yang dapat memprediksi energi ikatan dan afinitas ikatan. Semakin kecil nilai *docking* maka semakin baik dan stabil ikatan keduanya, karena energi yang diperlukan untuk berikatan semakin kecil. Ditinjau dari tabel 5., nilai *docking* dari ikatan *cis-2-methoxycinnamic acid* adalah sebesar -7.3320, lebih rendah dibandingkan dengan ikatan DNMT3B dengan ligan alaminya (gliserol) yang nilainya sebesar -6.2414. Semakin kecil nilai *docking* antara 2 ikatan, maka semakin kecil pula energi yang diperlukan untuk keduanya berikatan. Sehingga dapat dikatakan bahwa ikatan antara *cis-2-methoxycinnamic acid* dengan protein DNMT3B lebih stabil dibandingkan dengan ikatannya dengan gliserol.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa



minyak atsiri kayu manis diprediksi dapat menghambat perkembangan dan pertumbuhan sel kanker kulit dengan menghambat protein DNMT3B dengan *cis-2-methoxycinnamic acid* sebagai senyawa paling potennya karena memiliki nilai prediksi inhibisi yang baik terhadap protein DNMT3B, nilai kesamaan yang baik dengan obat inhibitor DNMT3B, dan juga interaksi molekuler yang baik dengan DNMT3B sehingga menciptakan ikatan yang stabil antar keduanya.

SARAN

Penelitian yang dilakukan kali ini merupakan penelitian pendahuluan, maka perlu dilakukan konfirmasi menggunakan uji *in vivo* dan *in vitro* mengenai prediksi penghambatan senyawa minyak atsiri kayu manis terhadap protein DNMT3B. Diperlukan juga uji sitotoksik dari senyawa minyak atsiri kayu manis untuk mengetahui kadar toksisitasnya dan dibandingkan dengan obat inhibitor DNMT3B.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewi N, Suksmarini N. Metilasi DNA dalam Perkembangan Kanker Kolorektal. *Intisari Sains Medis* [internet]. 2022;9(2):124-130. Dapat diakses melalui <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/view/176>
2. Gagliardi M, Strazzullo M, Matarazzo MR. DNMT3B Functions: Novel Insights From Human Disease. *Front Cell Dev Biol* [internet]. 2018;6:140. Dapat diakses melalui <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204409/>
3. Han Y, Zhao H, Jiang Q, Gao H, Wang C. Chemopreventive Mechanism of Polypeptides from *Chlamydomonas reinhardtii* (Pcf) Against UVB-induced Malignant Transformation of HaCaT Cells. *Mutagenesis* [internet]. 2015;30(2):287-296. Dapat diakses melalui <https://academic.oup.com/mutage/article/30/2/287/1357594>
4. Xian D, Lai R, Song J, Xiong X, Zhong J. Emerging Perspective: Role of Increased ROS and Redox Imbalance in Skin Carcinogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [internet]. 2019;2019:e8127362. Dapat diakses melalui <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/8127362/>
5. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies: An Update. *Anticancer Research* [internet]. 2018;38(2):1153-1158. Dapat diakses melalui <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374752/>
6. WHO
7. Yu J, Qin B, Moyer AM, Newshean S, Liu T, Qin S, et al. DNA methyltransferase expression in triple-negative breast cancer predicts sensitivity to decitabine. *The Journal of Clinical Investigation* [internet]. 2018;128(6):2376-2388. Dapat diakses melalui <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983332/>



8. Diesch J, Zwick A, Garz AK, Palau A, Buschbeck M, Götze KS. A clinical-molecular update on azanucleoside-based therapy for the treatment of hematologic cancers. *Clinical Epigenetics* [internet]. 2016;8(1):71. Dapat diakses melalui <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330573/>
9. Wang YH, Avula B, Nanayakkara NPD, Zhao J, Khan IA. Cassia cinnamon as a source of coumarin in cinnamon-flavored food and food supplements in the United States. *J Agric Food Chem* [internet]. 2013;61(18):4470–4476. Dapat diakses melalui <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf4005862>
10. Zachariah TJ, Leela NK. *Handbook of Herbs and Spices* [internet]. Woodhead Publishing; 2006. Dapat diakses melalui <https://www.sciencedirect.com/book/9780857090393/handbook-of-herbs-and-spices>
11. Rao PV, Gan SH. Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant. *Evid Based Complement Alternat Med* [internet]. 2014;2014. Dapat diakses melalui <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4003790/>
12. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WPP, Sulaiman RH. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology* [internet]. 2018;9:1162. Dapat diakses melalui <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30405405/>
13. Chang CT, Chang WL, Hsu JC, Chou ST. Chemical Composition and Tyrosinase Inhibitory Activity of Cinnamomum Cassia Essential Oil. *Botanical Studies* [internet]. 2013;54(10). Dapat diakses melalui <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510850/>
14. Liang Y, Li Y, Sun A, Liu X. Chemical compound identification and antibacterial activity evaluation of cinnamon extracts obtained by subcritical n-butane and ethanol extraction. *Food Science & Nutrition* [internet]. 2019;7(6):2186–2193. Dapat diakses melalui <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31289667/>
15. Wang R, Wang R, Yang B. Extraction of essential oils from five cinnamon leaves and identification of their volatile compound compositions. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* [internet]. 2009;10(2):289–292. Dapat diakses melalui <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1466856408001240>
16. Chou ST, Chang WL, Chang CT, Hsu SL, Lin YC, Shih Y. Cinnamomum cassia Essential Oil Inhibits α -MSH-Induced Melanin Production and Oxidative Stress in Murine B16 Melanoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences* [internet]. 2013;14(9):19186–19201. Dapat diakses melalui <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24051402/>