

Potensi Senyawa Aktif Tanaman Herbal Untuk Pengobatan Kanker Payudara Dengan Metode Penambatan Molekuler: Review Artikel

Alma Yunita Sari¹ and Ellin Febrina¹

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor - Jl. Raya Bandung - Sumedang KM. 21 Jawa Barat. Indonesia, 45363

Reception date of the manuscript: 2022-07-20

Acceptance date of the manuscript: 2023-06-05

Publication date: 2023-08-31

Abstract— Breast cancer is one of the leading causes of death in women worldwide. Breast cancer can be triggered due to physical, chemical, environmental factors and can be passed down from generation to generation through genetics. Therefore, recently, studies have been intensively conducted on the use of medicinal plants for the treatment of breast cancer as an alternative because they have minimal side effects compared to other chemotherapy. This review aims to describe medicinal plants and their active compounds that have the potential as anticancer therapy which has been carried out *in silico* studies with molecular anchoring methods. The method used in writing this article is a literature review both nationally and internationally over the last five years using the keywords breast cancer, molecular docking, herbal plants, anticancer, in databases such as PubMed, Cochrane, and Google Scholar. Herbal plants in *in silico* research that have high potential for further research as cancer therapy include 33 herbal plants with different active compounds and protein targets.

Keywords—breast cancer, molecular docking, herbal plants

Abstrak— Kanker payudara adalah salah satu penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Kanker payudara dapat dipicu karena faktor fisik, kimia, lingkungan serta dapat diwariskan secara turun-temurun melalui genetik. Oleh karena itu, belakangan ini gencar dilakukan studi mengenai penggunaan tanaman obat untuk pengobatan kanker payudara sebagai alternatif karena memiliki efek samping minimal dibandingkan kemoterapi lain. Tinjauan ini bertujuan untuk menguraikan tanaman obat dan senyawa aktifnya yang berpotensi sebagai terapi antikanker yang telah dilakukan studi *in silico* dengan metode penambatan molekuler. Metode yang digunakan pada penulisan artikel ini berupa tinjauan pustaka baik nasional maupun internasional selama lima tahun terakhir menggunakan kata kunci kanker payudara, *molecular docking*, tanaman herbal, antikanker, pada basis data berupa PubMed, Cochrane, dan Google Scholar. Tanaman herbal dalam penelitian *in silico* yang memiliki potensi tinggi untuk dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai terapi kanker diantaranya terdapat 33 tanaman herbal dengan senyawa aktif dan target protein yang berbeda.

Kata Kunci—kanker payudara, penambatan molekuler, tanaman obat

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara menempati urutan pertama dengan jumlah kanker dengan kasus baru terbanyak di Indonesia. Menurut data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) pada tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia mencapai 68.858 kasus dari total 396.914 kasus baru untuk seluruh jenis kanker di Indonesia. Selain itu, jumlah angka kematian disebabkan kanker payudara pada tahun 2020 mencapai lebih dari 22 ribu kasus (The Global Cancer Observatory, 2021).

Kanker payudara adalah sel jaringan pada payudara yang mengalami pertumbuhan abnormal, dimana sel dalam kelenjar payudara mengalami tumbuh kembang yang tidak terkon-

trol (Suherlan, et al., 2021). Kanker payudara belum diketahui penyebabnya secara pasti, namun kemungkinan faktor risiko payudara berkaitan baik secara langsung maupun tidak langsung dengan kadar hormon estrogen dalam tubuh ataupun estrogen yang tidak diimbangi progesteron. Beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap kanker payudara diantaranya adanya riwayat tumor jinak, kurang aktivitas olahraga, obesitas, riwayat pemberian ASI, konsumsi lemak berlebih, adanya riwayat kanker payudara pada keluarga/genetik serta penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka waktu panjang (Harahap & Lumbanraja, 2018). Kemoterapi kanker payudara umumnya menggunakan radioterapi maupun menggunakan obat modern. Namun kemoterapi tersebut dalam jangka panjang dapat menyebabkan risiko toksisitas serta efek samping dan harga yang relatif lebih mahal, sehingga banyak dari masyarakat yang berpaling menggunakan obat tradisional dengan banyak khasiat

Penulis koresponden: Alma Yunita Sari, alma19003@mail.unpad.ac.id

TABEL 1: TANAMAN DENGAN POTENSI ANTIKANKER TERHADAP HER-2 PADA KANKER PAYUDARA

No	Tanaman	Bagian	Senyawa Aktif	Kode PDB	ΔG (kcal/mol)	Kontrol	Referensi
1	Akar Kuning (<i>Arcangelisia flava</i>)	Batang	Berberin	3PP0	-10,80	TAK-285	(Pratama & Pratomo, 2017)
2	Bidara (<i>Ziziphus mauritiana</i>)	Buah	5-hydroxymethyl furfural	6TFZ	-5	Trastuzumab	(Muslimat et al, 2022)
3	Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>)	Daun	8-glucopyranosyl 4',5,7-trihydroxyflavone	-	-8,0	Doxorubicin	(Sozianty & Febriansah, 2020)
4	Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Bunga	Eugenol	4RJ3	-6,3	Trastuzumab	(Mohtar et al, 2021)
5	Dandang Gendis (<i>Clinacanthus nutans</i> L.)	Daun	Vitexin	3PP0	-9,3	Doxorubicin	(Febriansah & Dewayanti, 2021)
6	Kasturi (<i>Mangifera casturi</i>)	Buah	Mangiferin	3PP0	-8,69	03Q (ligan alami)	(Komari et al, 2022)
7	Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>)	Daun	Androgapholide	3PP0	-5,42	Ligan alami	(Suherlan et al, 2021)
8	Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	Daun	Katekin	3PP0	6,7	Doxorubicin dan 5-FU	(Masitha & Febriansah, 2019)
9	Teh Hijau (<i>Camellia sinensis</i>)	Daun	Acetogenin	3PP0	-6,3	Doxorubicin dan 5-FU	(Masitha & Febriansah, 2019)
10	Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea batatas</i>)	Umbi Akar	Peonidin	3PP0	-7,54	Lapanitib	(Laksmiani et al, 2018)

dan efek samping yang lebih rendah. Senyawa aktif tanaman herbal juga diharapkan mampu bekerja sinergis dan komplementer dengan kemoterapi membentuk pengikatan yang spesifik sehingga meningkatkan efikasi pengobatan, mengurangi efek samping, dan meminimalisir resistensi obat. Oleh sebab itu, penelitian mengenai senyawa baru dengan khasiat antikanker terus berlanjut dan diupayakan hingga kini. Penambatan molekuler dilakukan untuk mengetahui aktivitas antikanker terhadap sel reseptor kanker payudara melalui studi *in silico* dengan teknik penambatan molekuler yang dapat digunakan dalam memprediksi bioaktivitas suatu senyawa dengan reseptor sebelum dilakukannya analisis pengujian di laboratorium (Dona, et al., 2019). Penambatan molekuler atau dalam istilah lain dikenal dengan sebutan *molecular docking* adalah teknik bioinformatika dalam merancang obat baru dengan metode akurat dan biaya murah yang ditujukan untuk menganalisis adanya ikatan molekul ligan dan reseptor secara spesifik. Penambatan molekuler membantu dalam memprediksi rancangan molekul yang terbentuk antara protein dengan molekul kecil dan menyarankan mode pengikatan yang berperan dalam inhibisi protein (Sethi, et al., 2019). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi tanaman herbal yang memiliki senyawa aktif sebagai antikanker terhadap kanker payudara yang telah diteliti secara *in silico* guna menjadi informasi agar dilakukan penelitian lebih lanjut dalam pengembangan obat kanker

2. BAHAN DAN METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan artikel ini yakni studi pustaka literature review. Pencarian jurnal di-

lakukan melalui pencarian dengan kata kunci yang digunakan adalah '*molecular docking*', 'kanker payudara', dan 'tanaman obat' antikanker' melalui sumber data yakni PubMed, Cochrane serta Google Scholar. Jurnal yang diperoleh kemudian diskriming dengan kriteria inklusi yaitu jurnal diterbitkan selama lima tahun terakhir baik jurnal nasional maupun internasional membahas mengenai penelitian aktivitas antikanker senyawa aktif tanaman herbal terhadap kanker payudara. Sedangkan kriteria eksklusi yakni artikel review yang dipublikasikan kurang dari tahun 2017. Selanjutnya berdasarkan jurnal yang telah diperoleh dianalisis informasi mengenai senyawa aktif, reseptor serta *free binding energy* (ΔG) hasil penambatan molekuler tanaman tersebut.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penambatan molekuler memainkan peran penting dalam perancangan dan penemuan obat baru. Penambatan molekuler diaplikasikan untuk mengetahui orientasi kandidat senyawa obat terhadap protein target untuk memprediksi afinitas dan aktivitas senyawa tersebut. Proses penambatan molekuler secara umum melibatkan senyawa makromolekul yakni protein target sebagai reseptor dan senyawa mikromolekul sebagai ligan yang merupakan senyawa aktif dari tanaman. Tahap pertama dilakukan preparasi protein dimana struktur tiga dimensinya diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) yang kemudian dilakukan preparasi dengan menghilangkan molekul air, menstabilkan muatan, mengisi residu yang hilang dan lainnya. Kemudian memprediksi situs aktif protein. Selanjutnya preparasi ligan dengan mengunduh dari situs PubChem atau menggambar menggunakan program gam-

TABEL 2: TANAMAN DENGAN POTENSI ANTIKANKER TERHADAP ER PADA KANKER PAYUDARA

No	Tanaman	Bagian	Senyawa Aktif	Kode PDB	$\Delta G(\text{kcal/mol})$	Kontrol	Referensi
1	Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	Rimpang	1,4 - Naphthalene dione-2-ethyl-3-hydroxy	3ERT	-6,00	4-OHT	(Mardianingrum et al, 2021)
2	Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Bunga	Eugenol	5W9D	-5,7	4-OHT	(Mohtar et al, 2021)
3	Cakar Ayam (<i>Selaginella doederleinii</i> Hieron)	Daun	3,3-binaringenin	3ERT	-10,8	4-OHT	(Pinanti et al, 2021)
4	Habbatus sauda (<i>Nigella sativa</i>)	Biji	Stigmasterol	3ERT	-10,14	4-OHT	(Mylanda et al, 2021)
5	Huruhejo (<i>Phoebe declinata</i>)	Daun	Aristoligone	1UOM	-6,7	Doxorubicin	(Rosmalena et al, 2021)
6	Kedelai (<i>Glycine max</i>)	Biji	Geneistein	2OUZ	-6,1	Estrogen (native ligand)	(Mulyati, 2019)
7	Kelakai (<i>Stenochlaena palustris</i>)	Daun	Alpha-tocopherol	7KBS	-8,9254	Raloxifene	(Marisa et al, 2021)
8	Kesambi (<i>Schleichera oleosa</i>)	Daun	Lupeol acetate	3ERT	-8,3	4-OHT	(Pratiwi et al, 2020)
9	Kina (<i>Cinchona</i> spp.)	Kulit Kayu	Cinchonine 2-chlorobenzoate	3ERT	-12,08	Tamoxifen	(Ernawati, 2019)
10	Klabet (<i>Trigonella foenum-graceum</i> (fenugreek))	Biji	Orientin dan Galactomannan	4ZN7	-10,17 dan -9,00	17- estradiol	(Yusharyahya et al, 2019)
11	Mimba (<i>Azadirachta indica</i> Juss)	Daun	Deacetyl nimbin	3ERT	-6,3	Tamoxifen	(Supriyanto et al, 2020)
12	Sirih Cina (<i>Peperomia pellucida</i> L.)	Bagian aerial	Pellucidin A	1GWR	-8,2	17-estradiol	(Kartika et al, 2020)
13	Sirsak (<i>Annona muricata</i> L.)	Daun	Katekin	6B0F	-7,6	Doxorubicin dan 5-FU	(Masitha & Febriansah, 2019)
14	Songga (<i>Strychnos lucida</i> R.Br)	Batang	Strychnine N-oxide	3ERT	-9,6	4-OHT	(Reynaldi & Setiawansyah, 2022)
15	Sukun (<i>Artocarpus altilis</i>)	Buah	Isocyclomorusin	3ERT	-8,4	Tamoxifen	(Fitriah et al, 2021)
16	Teh Hijau (<i>Camellia sinensis</i>)	Daun	Acetogenin	6B0F	-6,5	Doxorubicin dan 5-FU	(Masitha & Febriansah, 2019)
17	Temu Kunci (<i>Kaempferia pandurata</i> Roxb.)	Rimpang	Panduratin	3ERT	-12,72	4-OHT	(Jannati ey al, 2021)

TABEL 3: TANAMAN DENGAN POTENSI ANTIKANKER TERHADAP ER PADA KANKER PAYUDARA

No	Tanaman	Bagian	Senyawa Aktif	Kode PDB	ΔG (kcal/mol)	Kontrol	Referensi
1	Cengkeh (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Bunga	Eugenol	1QKM	-6,3	4-OHT	(Mohtar et al, 2021)
2	Klabet (<i>Trigonella foenum-graceum</i> (fenugreek))	Biji	Orientin dan Galactomannan	1U3Q	-9,63 dan -9,79	Tamoxifen	(Yusharyahya et al, 2019)
3	Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	Kulit Buah	Trapezifolixanton	1QKM	-10,37	Tamoxifen	(Prasetiawati et al, 2019)
4	Sirih Cina (<i>Peperomia pellucida</i> L.)	Bagian aerial	Pellucidin A	3OLS	-7,65	17-estradiol	(Kartika et al, 2020)

TABEL 4: TANAMAN DENGAN POTENSI ANTIKANKER TERHADAP PROTEIN LAINNYA PADA KANKER PAYUDARA

No	Tanaman	Bagian	Senyawa Aktif	Reseptor	Kode PDB	ΔG (kcal/mol)	Kontrol	Referensi
1	Bayam Merah (<i>Amaranthus tricolor</i>)	Daun	Isorhamnetin	HMGB1	P09429	-6,6	Doxorubicin	(Ardiana et al, 2020)
2	Binahong (<i>Anredera cordifolia</i>)	Daun	8-glucopyranosyl 4',5,7-trihydroxyflavone	Bcl-2	-	-7,5	Doxorubicin	(Sozianty & Febriansah, 2020)
3	Jeruk (<i>Citrus reticulata</i>)	Kulit Buah	Tangeretin	Bcl-xl	4TUH	-5,8	Doxorubicin	(Nitami & Febriansah, 2019)
4	Keladi Tikus (<i>Typhonium flagelliforme</i>)	Daun	Stigmasterol	FXR	7D42	-12,01	3-deoxy-CDCA (ligan alami)	(Sianipar et al, 2021)
5	Kencana Ungu (<i>Ruellia tuberosa</i> L.)	Daun	Kuersetin	Sirtulin1	4I5I	-7,3	Ligan alami	(Shofi, 2021)
5	Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i>)	Daun	Sesamin	Caspase-3	3DEI	-9,5		
				Bcl-2	1GJH	-6,9	Venetoclax	(Christina, 2021)
				Bax	1F16	-7,8		
6	Nerium Oleander (<i>Nerium oleander</i>)	Daun	Oleandrin	STAT-3	6NJS	-7,22	Paclitaxel	(Komarudin et al, 2020)
7	Prasman (<i>Eupatorium triplinerve</i> Vahl.)	Daun	Ayapin	Bcl-2	6QGG	-6,9	J1H (ligan alami)	(Dwirosalia et al, 2021)
8	Vanila (<i>Vanilla planifolia</i>)	Buah	Naphthalene	NUDT5	5NWH	-7,7	Teophylline (ligan alami)	(El-Hakim et al, 2021)

bar struktur kimia dan melakukan penambatan antara ligan dengan protein untuk menganalisis interaksinya (Caudhary Mishra, 2016). Salah satu parameter untuk melihat hasil penambatan yang telah dilakukan pada ligan dan reseptor yakni melalui energi ikat bebas atau *free binding energy* Gibbs (ΔG). Energi bebas Gibbs menunjukkan kestabilan interaksi ligan dengan reseptor. Semakin negatif nilai ΔG menunjukkan bahwa terdapat interaksi kestabilan yang baik antara ligan dengan reseptor sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat (Syahputra et al, 2014). Reseptor yang dipilih yakni berdasarkan protein target yang terdapat pada kanker payudara. Reseptor-reseptor ini memiliki peran penting yang berkaitan dengan patogenesis kanker payudara diantaranya

Estrogen Receptor (ER) dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) (Mohapatra, et al., 2018).

1) *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) Tipe kanker payudara HER-2 positif cenderung bersifat agresif, pertumbuhan dan penyebarannya lebih cepat dari jenis kanker payudara lainnya (Mohtar, et al., 2021). HER-2 adalah protein yang merupakan salah satu reseptor pada sel payudara. Kanker payudara dapat dipicu dengan diiniasi oleh protein HER-2 yang diekspresikan secara berlebihan dengan menginduksi terjadinya dimerisasi dan autofosforilasi sehingga mengaktifasi *Focal Adhesion Kinase* (FAK) yang dapat pula menyebabkan migrasi sel kanker dan mengakibatkan adanya metastasis (Rastini, et al., 2019). HER-2

mengalami peningkatan ekspresi gen sehingga menyebabkan peningkatan proliferasi, metastasis dan induksi angiogenesis serta antiapoptosis. Hal ini dikarenakan HER-2 berfungsi sebagai faktor pertumbuhan yang berperan pada regulasi pertumbuhan sel dan diferensiasi sel (Hakim, et al., 2018). Penghambatan pada protein HER-2 dapat mencegah aktivasi beberapa jalur persinyalan secara intrasel yang berfungsi pada karsinogenesis (Adawiyah Komari, 2021).

Estrogen Receptor (ER)

Kadar estrogen dalam darah dan jaringan berkaitan dengan karsinogenesis kanker payudara. Persinyalan reseptor estrogen menjadi target yang digandrungi untuk terapi kanker payudara ER-positif. Reseptor estrogen (ERs) merupakan faktor transkripsi yang bergantung pada ligan dengan fungsi mengatur gen yang terlibat dalam proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, dan migrasi sel. Disregulasi ERs berkaitan dengan inisiasi dan invasi tumor payudara. ER α memediasi proliferasi sel yang tidak teratur pada sel kanker payudara. Sedangkan ER β menentang aksi dari ER α dengan memodulasi ekspresi gen yang diatur ER α dan mengurangi migrasi sel kanker (Zhou et al, 2014).

Reseptor Lainnya

High-mobility group box protein 1 (HMGB1) adalah protein inti yang mengandung domain binding di sel nukleus. Kadar HMGB1 dalam serum dan jaringan lebih tinggi secara signifikan pada pasien kanker payudara. HMGB1 meningkatkan pertumbuhan sel kanker payudara secara *in vitro* melibatkan persinyalan yang mengarah pada kemotaksis, migrasi, proliferasi dan diferensiasi sistem imun serta sel kanker. Inhibisi HMGB1 menghambat proliferasi, menginduksi apoptosis, menekan tumorigenesis dengan berinteraksi dengan p53, p73 protein retinoblastoma (RB), famili Rel/NF- κ B sehingga menekan kelangsungan hidup sel kanker payudara (Ardiana et al, 2020). *Nucleotide diphosphate hydrolase type 5* (NUDT5) adalah regulator dalam reseptor hormon sel kanker payudara dan terlibat dalam patogenesis kanker payudara dengan stimulasi estrogen. NUDT5 bertanggung jawab dalam sintesis ATP nukleus dalam kanker payudara dan berperan penting dalam proliferasi sel dan regulasi transkripsi (El-Hakim et al, 2021). Farsenoid *X Receptor* (FXR) adalah anggota famili reseptor nukleus yang berfungsi dalam mengatur homeostasis asam empedu. Aktivasi FXR diasumsikan dapat menurunkan regulasi gen target kanker payudara seperti MRP-1, MDR3, SLC7A5, dan aromatase dengan penghambatan proliferasi sel (Sianipar et al, 2021). Enzim Sirtulin 1 berperan dalam menghambat p53 sehingga mengganggu regulasi siklus sel dengan mengatur proses transkripsi melalui deasetilasi faktor transkripsi (Shofi, 2021). *Signal Transducer and Activator of Transcription-3* (STAT-3) adalah protein yang meregulasi proliferasi sel kanker payudara dan penurunan apoptosis sel (Komarudin et al, 2020). Beberapa protein memainkan peran penting selama apoptosis. Jalur intrinsik apoptosis melibatkan mitokondria, yang diatur oleh protein kunci yang berkorelasi dengan apoptosis, seperti Bax, Bcl-x1 dan Bcl-2. Selanjutnya, akan mengaktifkan caspase-3 mendorong ke aktivasi proteolitik efektor yang mengakibatkan kematian sel (Christina, 2021).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan studi tinjauan pustaka yang telah dilakukan terdapat 33 tanaman yang memiliki potensi antikanker yang telah dilakukan uji secara *in silico* terhadap reseptor-reseptor pada kanker payudara seperti HER2, ER α , ER β , STAT3, NUDT5, Sirtulin1, FXR, HMGB1, dan protein-protein apoptosis. Tanaman-tanaman tersebut dapat diteliti lebih lanjut untuk dikembangkan sebagai obat kanker payudara.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis melakukan penelitian dan penulisan karya tulis ilmiah ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, R. Komari, N. 2021. Interaksi Senyawa Taxifolin dari Buah Kasturi (*Mangifera casturi*) sebagai Antikanker Payudara: Evaluasi Docking Molekular. *Jurnal Natural Scientiae* Vol. 1(1): 1-6.
- Ardiana, R., Dewi, U. K., Diah, P., Oktavia, R. A. 2020. Molecular docking study of active compounds in *Amaranthus tricolor* leaves as high mobility group box 1 (HMB1) inhibitor in breast cancer. *Journal of Smart Bioprospecting and Technology* Vol. 2(1)
- Chaudhary, K. K., Mishra, N. 2016. A review on molecular docking: novel tool for drug discovery. *Databases* Vol. 3(4): 1029.
- Christina, Y. I., Nafisah, W., Atho'illah, M. F., Rifa'i, M., Widodo, N., Djati, S. 2021) Anti-breast cancer potential activity of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. leaf extract through *in silico* studies. *Journal of Pharmacy Pharmacognosy Research* Vol. 9(6): 824-845.
- Dona, R. et al. 2019. Studi *In Silico*, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi Klinis* Vol. 6(3): 243-249
- Dwirosalia, D., Yustisia, I., Arsyad, A., Husni Cangara, M., Patellongi, I., Natsir, R. 2021. Studi *In Silico* Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein Bcl-2. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi* Vol. 25(2): 80-83.
- El-Hakim, A., Kinasih, A., Putri, R., Putri, S. U., Kurniawan, F. Y., Semiarti, E. 2021. *In Silico* Study of Secondary Metabolite in *Vanilla planifolia* to inhibit NUDT5 as Breast Cancer Target. *Nusantara Science and Technology Proceedings* pp. 31-37.
- Ernawati, T. 2019. Molecular Docking Simulation of Cinchona Alkaloids Derivatives as Anti-cancer Agent. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* Vol. 1(2): 9-16.
- Febriansah, R., Dewayanti, I. A. 2021. Chemopreventive Activity of *Clinacanthus nutans* L. Ethyl Acetate Fraction on Breast Cancer Cells Line. In 4th International Conference on Sustainable Innovation 2020–Health Science and Nursing (ICoSIHSN 2020) (pp. 520-527). Atlantis Press.
- Fitriah, A., Holil, K., Syarifah, U., Fitriyah, Utomo, D. H. 2018. Uji Aktivitas Senyawa Panduratin A dan Turunannya terhadap Reseptor Estrogen Alfa pada Kanker Payudara Secara *In Silico*. In AIP Conference Proceedings (Vol. 2021, No. 1, p. 070003). AIP Publishing

- LLC.
- Hakim, A., S, W. Alfianto, U., 2018. Hubungan antara Obesitas dengan Reseptor Hormonal (Reseptor Estrogen dan Progesteron dan Ekspresi HER-2/Neu pada Pasien Kanker Payudara di RS X Surakarta. *Biomedika* Vol. 10(1): 30-34.
- Harahap, H. P. Lumbanraja, S. N. 2018. Faktor Risiko Kanker Payudara pada Wanita Usia Subur di RSUD Dr. Pirngadi Medan. *Jurnal Kesehatan Global* Vol. 1(1): 8-14.
- Jannati, F. A., Wisnuwardhani, H. A., Fakhri, T. M. 2021. Uji Aktivitas Senyawa Panduratin A dan Turunannya terhadap Reseptor Estrogen Alfa pada Kanker Payudara Secara In Silico. *Prosiding Farmasi* pp. 498-507.
- Kartika, I. G. A. A., Bang, I. J., Riani, C., Insanu, M., Kwak, J. H., Chung, K. H., Adnyana, I. K. 2020. Isolation And Characterization Of Phenylpropanoid And Lignan Compounds From *Peperomia Pellucida* [L.] Kunth With Estrogenic Activities. *Molecules* Vol. 25(21): 4914.
- Komari, N., Adawiyah, R., Suhartono, E. 2022. Evaluasi Molecular Docking Senyawa Mangiferin Dari Buah Kasturi (*Mangifera Casturi*) Sebagai Antikanker Payudara. In *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah* Vol 7(1)
- Komarudin, A. D. P., Purnama, M. F. G., Sari, A. Y., Izzati, A., Sahila, E. N. M. R., Hidayat, S., Aprilia, T. N. (2021). Studi In Silico Senyawa Tanaman Nerium oleander terhadap STAT-3 pada Kanker Payudara. *Jurnal Farmasi Udayana*, 149-155.
- Laksmiani, N. P. L., Widiastari, M. I., Reynaldi, K. R. 2018. The Inhibitory Activity Of Peonidin Purple Sweet Potato In Human Epidermal Receptor-2 Receptor (Her-2) Expression By In Silico Study. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1040, No. 1, p. 012010). IOP Publishing.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Nuraisah, A. N. A., Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1, 4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia* Vol. 17(1): 83-95
- Marisa, D., Hayatie, L., Juliati, S., Suhartono, E., Komari, N. 2021. Molecular Docking Of Phytosterol Compounds From Kelakai (*Stenochlaena palustris*) as Anti-Breast Cancer. *Acta Biochimica Indonesiana* Vol. 4(2): 59-59.
- Masitha, F. S., Febriansah, R. (2019). Antioxidant Activity from the Combination of Ethanolic Extract of Tea Leaves (*Camellia sinensis*) and Soursop Leaves (*Annona muricata* L.) and Optimization of the Effervescent Granule Production. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 19(2), 56-63.
- Mohtar, K., Fatimawali, F., Rumondor, E. M., Datu, O. S., Tallei, T. E. (2021). Studi In Silico Senyawa Eugenol Cengkeh (*Syzygium Aromaticum* L.) Terhadap Reseptor Er-, Er- Dan Her-2 Pada Kanker Payudara. *Pharmacol* Vol. 10(3): 1001-1008.
- Mohapatra, S. S., Dash, A. Jena, M. K., 2018. Receptors Associated with Pathogenesis of Breast Cancer: A Mini-Review. *Journal of emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)* Vol. 5(11):. 143-153
- Mulyati, B. (2019). Peran Genestein Pada Pengikatan Reseptor Estrogen . *Jurnal Industri Elektro dan Penerbangan* Vol. 8(2). Muslimah, N. H., Wijayanti, R. N., Putriarti, D., Lailiyah, H.,
- Purnama, E. R. (2022). Prediksi Interaksi Senyawa Aktif Bidara (*Ziziphus Mauritiana*) Sebagai Antikanker Terhadap Protein Her2. *Stigma: Jurnal Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Unipa* Vol. 15(1): 1-9.
- Mylanda, V., Ramadhan, N. E., Viviani, R. N. 2021. Studi Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif Biji Habbatussauda (*Nigella sativa*) terhadap ER sebagai Alternatif Pengobatan Kanker Payudara dalam Upaya Pemberian Data Ilmiah Thibbun Nabawi. *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)* Vol. 8(1): 13-24.
- Nitami, S. F., Febriansah, R. (2019). Penambatan molekuler senyawa tangeretin dan kampferol pada protein antiapoptosis Bcl-xL: studi in silico. *Acta Pharm Indones*, 7(2), 42-50.
- Pinanti, H. N., Nafisah, W., Christina, Y. I., Rifa'i, M., Djati, M. S. 2021. Biflavonoid Compounds From *Selaginella Doederleini* Hieron As Anticancer Agents Of Hormone Receptor-Positive (HR+) Breast Cancer Based On In Silico Study. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 743, No. 1, p. 012028). IOP Publishing.
- Prasatiwati, R., Permana, B., Soni, D., Agung, S. N. 2019. Molecular Docking Study Of Xanthone Derivative Compounds Of Mangosteen Rind (*Garcinia Mangostana* L.) To Er- (Estrogen Receptor Alfa) And Er- (Estrogen Receptor Beta) As Anti-Breastcancer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari* Vol. 10(1): 45-52
- Pratama, M. R. F., Pratomo, G. S. 2017. Pharmacophore optimization of berberine as HER2 inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol. 14(2).
- Pratiwi, R. I. A., Rahayu, T., Mubarakati, N. J. (2020). In Silico Screening of *Schleichera oleosa* Phytocompounds as Estrogen Receptors Alpha Inhibitors for Breast Cancer. *JSMARTech: Journal of Smart Bioprospecting and Technology*, 2(1), 014-021.
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D. Laksmiani, N. P. L. 2019. Molecular Docking Aktivitas Antikanker dari Kuersetin terhadap Kanker Payudara secara In Silico. *Journal of Chemistry* Vol. 13(2): 180-184.
- Reynaldi, M. A., Setiawansyah, A. 2022. Potensi antikanker payudara tanaman songga (*Strychnos lucida* R. Br): Tinjauan interaksi molekuler terhadap reseptor estrogen- in silico. *Sasambo Journal of Pharmacy* Vol. 3(1): 30-35.
- Rosmalena, R., Prasasty, V. D., Yazid, F., Budianto, E., Elya, B., Lotulung, P., Omar, H., Hanafi, M. 2021. Isolation, Identification and Synthesis of Neolignans from *Phoebe declinata* Leaves: Molecular Modeling and Anticancer Evaluation. *Systematic Reviews in Pharmacy* Vol. 12(1): 1129-1141.
- Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K. Alvala, M., 2019. Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications. *Drug Discovery and Development-New Advances*, pp. 1-21.
- Shofi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia Tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Te-*

- rapan dan Analisisnya, 2(1), 1-9.
- Sianipar, N. F., Hadisaputri, Y. E., Assidqi, K., Salam, S., Yusuf, M., Destiarani, W., Purnamaningsih, R., So, I. G. 2021. Characterization and Investigation of Stigmasterol Isolated from Rodent Tuber Mutant Plant (*Typhonium flagelliforme*), Its Molecular Docking as Anticancer on MF-7 Cells. Preprints 2021.
- Sozianty, D., Febriansah, R. 2020. Cytotoxic activity and selectivity index of binahong (*Anredera cordifolia*) extracts on MCF-7 breast cancer cells and vero normal cells line. *Acta Biochimica Indonesiana* Vol. 3(2): 72-80.
- Suherlan, S., Rohayah Fakhri, T. M., 2021. Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) secara In Silico. *Jurnal Ilmu Farmasi Farmasyifa* Vol. 4(2): 39-50.
- Supriyanto, S., Rifa'i, M., Yuniarta, Y., Widjanarko, S. B. 2020. Potential Use of Compounds from Neem Leaves (*Azadirachta indica* Juss) as PPAR γ and ER α Inhibitors to Control Breast Cancer Cell Growth In Silico Model. *ALCHEMY* Vol. 8(1): 18-22.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika* Vol. 10(1). The Global Cancer Observatory, 2021. Indonesia. Geneva: World Health Organization.
- Yusharyahya, S. N., Bramono, K., Ascobat, P., Hestiantoro, A., Sutanto, N. R., Fadilah, F. 2019. In silico molecular docking and pharmacophore modelling studies of *Trigonella foenum-graceum* (fenugreek) interactions with estrogen receptors and . *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* Vol. 11(12): 3705-3711.
- Zhou, Z., Qiao, J. X., Shetty, A., Wu, G., Huang, Y., Davidson, N. E., Wan, Y. 2014. Regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer therapy. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* Vol. 71(8): 1549.