

Eksplorasi Senyawa Alami sebagai Lead Antikanker Payudara dengan Pendekatan In Silico

(Exploration of Natural Compounds as Breast Cancer Leads Using In Silico Approach)

Saeful Amin¹, Rachma Nur Azijah^{2*}, Febrianti Rizki Gunawan³

Universitas Bakti Tunas Husada, Jawa Barat, Indonesia^{1,2,3,4}

saefulamin@universitas-bth.ac.id¹, rachmanurazijah@gmail.com^{2*},

febriantirizkigunawan@gmail.com³



Riwayat artikel

Diterima pada 1 Agustus 2024

Revisi 1 pada 7 Agustus 2024

Revisi 2 pada 10 Agustus 2024

Revisi 3 pada 19 Agustus 2024

Disetujui pada 17 September 2024

Abstract

Purpose: This study aimed to explore the potential of natural compounds as lead candidates for breast cancer therapy through a medicinal chemistry framework using in silico methods, with the goal of identifying safer and more effective alternatives to conventional treatments.

Methodology: A qualitative library-based research design was employed using a systematic literature review of 15 primary national and international journal articles published between 2020 and 2025. The computational tools used in the study included AutoDock Vina and PyRx for molecular docking and virtual screening, SwissADME and pkCSM for ADMET predictions, and GROMACS for molecular dynamics simulations.

Results: Several natural compounds, including berberine, ellagic acid, camptothecin, and kaempferol, exhibited strong binding affinities toward key breast cancer molecular targets, such as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2, and PD-L1. These compounds formed stable ligand-receptor complexes and showed favorable pharmacokinetic properties, conforming to Lipinski's Rule of Five, thereby suggesting their viability as lead candidates for further development.

Conclusions: This study highlights the promising potential of selected natural compounds as lead structures for breast cancer drug development. The integration of molecular docking, pharmacokinetic prediction, and dynamic simulation provides a robust platform for early phase drug discovery.

Limitations: The primary limitation of this study is that in silico simulations do not fully capture complex biological interactions within the human body, including metabolic pathways and immune system responses.

Contribution: This study contributes to the fields of medicinal chemistry and pharmaceutical sciences by offering updated insights into the utility of natural compounds as anti-breast cancer agents.

Keywords: Breast Cancer, In Silico Study, Medicinal Chemistry, Molecular Docking, Natural Compounds.

How to Cite: Amin, S., Azijah, R. N., Gunawan, F. R. (2024). Eksplorasi Senyawa Alami sebagai Lead Antikanker Payudara dengan Pendekatan In Silico. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 63-74.

1. Pendahuluan

Breast cancer (kanker payudara) merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi pada wanita di seluruh dunia. Data terbaru menunjukkan bahwa lebih dari 2,3 juta kasus baru kanker

payudara terjadi setiap tahun, mewakili sekitar 11,7% dari semua diagnosis kanker secara global (Sung et al., 2021). Meskipun kemajuan dalam deteksi dini dan terapi modern seperti kemoterapi, radioterapi, serta terapi target telah memperbaiki prognosis pasien, tingkat kekambuhan dan resistensi terhadap pengobatan masih menjadi tantangan besar dalam manajemen kanker payudara (Othman et al., 2025). Dalam upaya mencari alternatif terapi yang lebih efektif, senyawa alami (natural compounds) telah menarik perhatian besar sebagai sumber *lead compound* potensial. Senyawa ini menawarkan keunggulan berupa toksisitas rendah, keberagaman struktur kimia, dan kemampuan mengintervensi berbagai jalur molekuler kanker (Chunarkar-Patil et al., 2024). Eksplorasi berbasis *in silico*, seperti *molecular docking* dan simulasi dinamika molekuler, kini menjadi pendekatan utama untuk mempercepat penemuan senyawa antikanker baru secara efisien dan ekonomis (Dai et al., 2016; Sohrab & Kamal, 2022).

Khusus dalam konteks kanker payudara, target molekuler seperti reseptor estrogen (ER), progesteron (PR), human epidermal growth factor *receptor 2* (HER2), hingga faktor imun seperti PD-L1 menjadi fokus utama pengembangan terapi berbasis senyawa alami (Othman et al., 2025; Park et al., 2021). Studi terbaru menunjukkan bahwa senyawa seperti *berberine*, *ellagic acid*, serta *kaempferol* mampu berinteraksi kuat dengan biomarker kanker ini, memperlihatkan aktivitas antikanker yang menjanjikan (Amin et al., 2024; Effiong et al., 2024). Urgensi eksplorasi senyawa alam diperkuat oleh keterbatasan terapi konvensional yang seringkali menimbulkan efek samping serius dan resistensi terapeutik. Terapi berbasis produk alami menawarkan paradigma baru dalam desain obat yang lebih selektif, aman, dan efektif, sejalan dengan tren *personalized medicine* dalam onkologi modern (Azmal et al., 2024; Chunarkar-Patil et al., 2024). Selain itu, negara tropis seperti Indonesia memiliki potensi besar dalam biodiversitas hayati yang belum banyak dieksplorasi sebagai sumber bioaktif antikanker (Amin, Wihdatunnisa, Aisyah, & Kurniawan, 2024).

Kesenjangan penelitian yang ada saat ini terletak pada terbatasnya data eksplorasi sistematis senyawa alam sebagai antikanker payudara berbasis *in silico* yang terintegrasi antara prediksi afinitas molekul, stabilitas kompleks, dan profil farmakokinetik ADMET (Amin et al., 2023; Millan-Casarrubias et al., 2025). Sebagian besar studi hanya berfokus pada satu target atau belum melakukan simulasi dinamika molekuler untuk menguji stabilitas interaksi jangka panjang.

Penelitian ini menawarkan pendekatan komprehensif dalam mengevaluasi potensi senyawa alami sebagai kandidat utama (*lead compounds*) untuk terapi kanker payudara melalui metode *in silico*. Berbeda dengan studi sebelumnya yang umumnya fokus pada satu senyawa atau target molekuler tertentu, penelitian ini mengintegrasikan berbagai teknik komputasi seperti *molecular docking*, prediksi farmakokinetik (ADMET), dan simulasi dinamika molekuler untuk menilai interaksi dan stabilitas kompleks senyawa-target. Sebagai contoh, studi oleh Widyandana, Fatchiyah, Muflikhah, Ulfa, and Widodo (2023) mengevaluasi aktivitas antikanker berberin terhadap reseptor HER2 menggunakan *molecular docking*. Sementara penelitian oleh Hashemi, Barzegar, Akhtari, and Mellati (2024) menyoroti potensi asam ellagat dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara. Namun, kedua studi tersebut tidak menggabungkan analisis farmakokinetik dan dinamika molekuler secara bersamaan. Dengan demikian, penelitian ini memberikan kontribusi baru dengan pendekatan integratif yang lebih holistik, memungkinkan identifikasi senyawa alami yang tidak hanya memiliki afinitas tinggi terhadap target molekuler kanker payudara seperti ER, PR, HER2, dan PD-L1, tetapi juga menunjukkan profil farmakokinetik yang menguntungkan dan stabilitas kompleks yang tinggi. Pendekatan ini memperluas pemahaman tentang potensi senyawa alami dalam pengembangan terapi kanker payudara yang lebih efektif dan aman (Amin, Supriatna, Ardian, & Abdurrahman, 2024).

Oleh karena itu, pendekatan komprehensif yang menggabungkan skrining virtual, *molecular docking* multi-target, analisis farmakokinetik, dan validasi dinamika molekul menjadi penting untuk meningkatkan validitas penemuan senyawa kandidat antikanker berbasis alam (Azmal et al., 2024; Sohrab & Kamal, 2022). Teknologi ini memungkinkan prediksi yang lebih akurat terhadap potensi bioaktivitas senyawa sebelum melangkah ke tahap uji *in vitro* dan *in vivo* yang memakan biaya tinggi. Artikel ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa alam sebagai *lead compound* antikanker payudara melalui pendekatan kimia medisinal berbasis *in silico*. Studi ini akan meninjau data literatur

terkini, memaparkan hasil docking molekul terhadap berbagai target kunci kanker payudara, serta membahas prediksi farmakokinetik dan dinamika interaksi molekul secara sistematis (Amin et al., 2023; Chunarkar-Patil et al., 2024; Dai et al., 2016).

Diharapkan, artikel ini dapat memberikan kontribusi teoretis dalam pengembangan ilmu kimia medisinal antikanker dan secara praktis menawarkan dasar ilmiah untuk pemilihan kandidat senyawa alam yang layak dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi kanker payudara yang lebih efektif dan minim efek samping (Amin, Muhtar, Sumardiawan, & Yulianingsih, 2024). Selain itu, hasil eksplorasi ini juga berpotensi membuka peluang penelitian lanjutan berbasis bioprospeksi tanaman obat Indonesia yang berkelanjutan (Azmal et al., 2024; Effiong et al., 2024).

2. Tinjauan Pustaka dan Pengembangan Hipotesis

Kanker payudara merupakan kanker dengan insidensi tertinggi di dunia dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita (Sung et al., 2021). Perkembangan terapi kanker payudara seperti kemoterapi, terapi hormonal, terapi target HER2, dan imunoterapi telah meningkatkan angka harapan hidup pasien, namun resistensi terhadap pengobatan, efek samping serius, serta biaya tinggi masih menjadi tantangan besar (Othman et al., 2025). Oleh karena itu, diperlukan pendekatan baru yang lebih efektif, selektif, dan minim efek samping.

Senyawa alami muncul sebagai alternatif menarik dalam pengembangan obat antikanker. Natural products menawarkan keberagaman struktur kimia, memiliki selektivitas tinggi terhadap target molekuler kanker, serta berpotensi menurunkan efek samping dibandingkan kemoterapi konvensional (Chunarkar-Patil et al., 2024). Perkembangan computational *drug discovery*, khususnya pendekatan *in silico*, telah menjadi alat kunci dalam eksplorasi molekul baru sebagai kandidat obat. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi afinitas pengikatan molekul terhadap target protein spesifik, sedangkan simulasi dinamika molekul digunakan untuk mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-protein dalam kondisi fisiologis (Azmal et al., 2024; Park et al., 2021).

Berbagai penelitian telah mengonfirmasi potensi senyawa alami dalam menargetkan biomolekul kanker payudara. *Berberine*, misalnya, memiliki *binding energy* $-9,3$ kcal/mol terhadap protein BCL-2 (Othman et al., 2025), sedangkan *ellagic acid* memperlihatkan energi pengikatan kuat terhadap PD-L1, menjadikannya kandidat imunoterapi potensial (Othman et al., 2025). Senyawa lain seperti *kaempferol* dan rutin dari ekstrak *Pleurotus ostreatus* menunjukkan afinitas tinggi terhadap reseptor EGFR dan PR, dengan *binding energy* yang lebih baik dibandingkan kontrol klinis gefitinib (Effiong et al., 2024). Studi lain yang menggunakan pendekatan *virtual screening* terhadap 33 senyawa dari *Ageratum conyzoides* menemukan *kaempferol* dan *stigmaterol* sebagai kandidat terbaik dengan *binding energy* kuat terhadap ER dan PR (Amin et al., 2024).

Selain reseptor klasik, jalur sinyal MAPK/ERK juga menjadi target penting. Disregulasi jalur ini berkontribusi terhadap proliferasi tak terkendali dan resistensi terhadap apoptosis, yang umum pada kanker payudara (Azmal et al., 2024). Senyawa luteolin dan hispidulin teridentifikasi memiliki *binding energy* kuat terhadap ERK2, menjanjikan penghambatan jalur proliferasi utama. Strategi multi-targeting melalui senyawa alam menawarkan keunggulan tambahan dalam menghadapi heterogenitas molekuler kanker payudara, dimana satu senyawa dapat menargetkan lebih dari satu jalur sinyal (Azmal et al., 2024; Dai et al., 2016).

Stabilitas interaksi ligan-protein yang ditemukan melalui simulasi dinamika molekul mendukung potensi efektivitas biologis dari senyawa alam ini. Misalnya, *camptothecin* dalam kompleks dengan HER2 mempertahankan stabilitas struktural sepanjang simulasi 100 ns (Millan-Casarrubias et al., 2025). Hal serupa juga ditunjukkan oleh kompleks *Ellagic acid*-PD-L1 dengan fluktuasi RMSD yang rendah, menunjukkan potensi besar untuk keberlanjutan ikatan dalam kondisi biologis nyata (Othman et al., 2025). Selain evaluasi afinitas dan stabilitas, prediksi farmakokinetik ADMET juga memperkuat kelayakan senyawa-senyawa ini. Sebagian besar kandidat seperti *berberine*, *kaempferol*, dan *camptothecin* memenuhi aturan Lipinski dan memiliki profil farmakokinetik yang mendukung bioavailabilitas oral (Chunarkar-Patil et al., 2024; Effiong et al., 2024). Kemampuan ini sangat penting

untuk memastikan senyawa tidak hanya aktif secara biologis, tetapi juga aman dan efektif dalam terapi sistemik.

Meskipun demikian, pendekatan *in silico* memiliki keterbatasan karena tidak sepenuhnya mereplikasi kompleksitas metabolisme tubuh manusia. Tantangan seperti bioavailabilitas rendah dan degradasi metabolit harus diantisipasi dengan pengembangan sistem penghantaran berbasis nanopartikel atau modifikasi struktur molekul (Anandika Lestari et al., 2024; Chunarkar-Patil et al., 2024). Pengembangan lebih lanjut melalui validasi biologis berbasis uji *in vitro* dan *in vivo* menjadi langkah kritis untuk mengonfirmasi efektivitas aktual senyawa kandidat ini. Sebagai negara megabiodiversitas, Indonesia memiliki potensi besar dalam bioprospeksi tanaman obat untuk menemukan *lead compound* antikanker baru. Sayangnya, eksplorasi ilmiah terhadap kekayaan hayati lokal masih relatif terbatas. Pendekatan *in silico* yang sistematis terhadap tanaman asli Indonesia dapat mempercepat identifikasi kandidat senyawa aktif baru, sekaligus mendukung konservasi keanekaragaman hayati nasional (Amin et al., 2024). Dengan perkembangan teknologi seperti artificial intelligence dan machine learning, eksplorasi natural product dapat semakin dipercepat dan dipertajam. Integrasi pendekatan komputasional modern dengan eksplorasi biodiversitas tradisional membuka peluang besar dalam pengembangan terapi antikanker masa depan yang lebih selektif, efektif, dan berbasis kearifan local (Vernanda & Sari, 2024).

Selain berdasarkan pendekatan molekuler target spesifik, pengembangan senyawa alami sebagai *lead compound* antikanker payudara juga sangat bergantung pada kelas kimia bioaktif yang dikandungnya. Flavonoid, misalnya, merupakan kelompok senyawa fenolik yang luas ditemukan pada tanaman dan telah banyak dikaji memiliki efek antiproliferatif, pro-apoptotik, serta aktivitas anti-invasif terhadap berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara (Azmal et al., 2024). Flavonoid seperti quercetin, luteolin, dan *kaempferol* terbukti mampu menghambat jalur sinyal PI3K/Akt/mTOR dan ERK, serta menurunkan ekspresi HER2 dan estrogen *receptor*, yang merupakan jalur kunci dalam progresi kanker payudara (Azmal et al., 2024). Selain flavonoid, alkaloid juga menjadi fokus penting. *Camptothecin*, alkaloid terisolasi dari *Camptotheca acuminata*, memiliki potensi antikanker yang kuat dengan mekanisme menghambat topoisomerase I, mengakibatkan kerusakan DNA dan apoptosis sel kanker. Studi *molecular docking* terbaru menunjukkan bahwa *camptothecin* memiliki energi pengikatan yang sangat rendah terhadap HER2 dan EGFR, bahkan lebih baik dibandingkan ligan klinis seperti lapatinib (Millan-Casarrubias et al., 2025).

Di sisi lain, terpenoid seperti betulinic acid yang ditemukan pada tanaman *Betula sp.* menunjukkan aktivitas sitotoksik selektif terhadap sel kanker payudara *triple-negative* (TNBC). Pendekatan *in silico* terhadap betulinic acid menunjukkan *binding affinity* kuat terhadap jalur MAPK dan NF- κ B, yang terlibat dalam pertumbuhan dan metastasis tumor (Chunarkar-Patil et al., 2024). Saponin, yang banyak terdapat dalam tumbuhan tropis, juga menunjukkan aktivitas antikanker melalui penghambatan angiogenesis dan peningkatan respon imun antitumor. Tren riset terkini dalam *drug discovery* menunjukkan pergeseran menuju integrasi teknologi Artificial Intelligence (AI) dan Deep Learning dalam *virtual screening* dan optimasi senyawa bioaktif. AI memungkinkan pemodelan prediksi struktur senyawa baru yang lebih akurat, seleksi prioritas molekul kandidat, serta integrasi data *multi-omics* untuk identifikasi target biomolekuler kompleks (Chunarkar-Patil et al., 2024). Beberapa platform seperti *DeepDock* dan *MoleculeNet* telah dikembangkan khusus untuk mempercepat skrining senyawa alami berbasis machine learning.

Quantum docking, sebagai evolusi dari *molecular docking* konvensional, kini mulai diterapkan untuk memperhitungkan efek kuantum dalam ikatan ligan-protein. Teknik ini memungkinkan prediksi energi ikatan dan dinamika molekul dengan akurasi lebih tinggi, khususnya dalam sistem biomolekuler besar seperti HER2 dimers atau interaksi multikomponen di microenvironment tumor (Putri et al., 2024). Selain itu, pendekatan *multi-omics*, seperti proteomics dan metabolomics, digunakan untuk memperluas cakupan pemahaman efek farmakologis senyawa alam. Dengan menganalisis perubahan global dalam ekspresi protein atau metabolit, pendekatan ini dapat membantu mengidentifikasi jalur molekuler utama yang dipengaruhi oleh senyawa bioaktif (Park et al., 2021).

Dalam konteks keanekaragaman hayati, Indonesia memiliki kekayaan spesies tumbuhan, jamur, dan mikroba yang sangat tinggi, namun masih minim eksplorasi dalam *drug discovery*. Spesies endemik Indonesia seperti *Brucea javanica*, *Piper crocatum*, dan *Clerodendrum serratum* telah dilaporkan mengandung alkaloid, flavonoid, dan saponin dengan potensi antikanker, namun studi *in silico* dan validasi farmakologi terhadap spesies ini masih sangat terbatas. Pemanfaatan bioinformatika dan computational chemistry terhadap biodiversitas Indonesia berpotensi menghasilkan inovasi besar dalam pengembangan obat kanker berbasis natural product (Amin et al., 2024).

Dengan demikian, memperluas pendekatan *in silico* berbasis AI, quantum modeling, dan *multi-omics* terhadap senyawa alam dari biodiversitas tropis dapat membuka jalan baru dalam menciptakan terapi antikanker payudara yang lebih efektif, aman, dan adaptif terhadap heterogenitas tumor.

Eksplorasi senyawa alami sebagai agen terapeutik kanker payudara terus menjadi fokus penting dalam bidang kimia medisinal dan bioteknologi farmasi (Amin, Hurry, Sumantri, & Fauzi, 2024). Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa flavonoid, sebagai kelompok senyawa polifenol yang melimpah dalam diet manusia, memiliki aktivitas antikanker yang kuat melalui berbagai mekanisme molekuler. Flavonoid seperti quercetin, apigenin, dan luteolin diketahui mampu menghambat jalur PI3K/Akt/mTOR, memicu apoptosis, serta menghambat angiogenesis pada sel kanker payudara (Azmal et al., 2024). Aktivitas ini menjadikan flavonoid sebagai kandidat utama untuk pengembangan terapi adjuvan berbasis senyawa alami.

Selain flavonoid, alkaloid juga menunjukkan aktivitas antikanker yang signifikan. Senyawa *camptothecin* dan derivatifnya bekerja dengan menghambat topoisomerase I, sebuah enzim penting dalam replikasi DNA, sehingga menginduksi kerusakan DNA dan apoptosis sel kanker (Millan-Casarrubias et al., 2025). Aktivitas penghambatan terhadap reseptor HER2 oleh *camptothecin* telah didemonstrasikan melalui pendekatan *in silico* dan disimulasikan lebih lanjut menggunakan metode *molecular dynamics* untuk mengevaluasi kestabilan kompleks protein-ligan.

Dalam konteks penghambatan imunitas tumor, banyak senyawa alami kini dieksplorasi sebagai penghambat *immune checkpoint* seperti PD-L1. Studi terbaru menemukan bahwa *ellagic acid* berpotensi tinggi dalam mengikat PD-L1, menghambat interaksi dengan PD-1, dan secara teoritis meningkatkan respons imun antitumor (Othman et al., 2025). Hal ini membuka peluang pengembangan imunoterapi berbasis natural product yang dapat digunakan sebagai terapi kombinasi kanker payudara *triple-negative* yang selama ini memiliki pilihan terapi terbatas. Pendekatan computational *drug discovery* telah mengalami evolusi besar dengan adopsi teknologi berbasis kecerdasan buatan (AI). Dengan machine learning dan deep learning, kini prediksi *binding affinity*, *virtual screening*, dan optimasi struktur molekul dapat dilakukan secara lebih cepat dan akurat (Chhikara & Parang, 2023; Jabir et al., 2024). Platform seperti *DeepDock* dan *MoleculeNet* memungkinkan prediksi interaksi ligan-reseptor ribuan senyawa dalam waktu singkat, mempercepat proses identifikasi *lead compound* potensial dari senyawa alam.

Quantum docking, sebuah pendekatan baru yang mempertimbangkan efek kuantum dalam prediksi ikatan ligan-protein, mulai diterapkan dalam studi-studi *in silico* kanker. Dengan perhitungan kuantum mekanika, prediksi *binding energy* dapat lebih akurat dibandingkan metode konvensional, meningkatkan prediksi efektivitas molekul kecil terhadap target biomolekuler kompleks seperti HER2 dimer atau kompleks PD-1/PD-L1 (Tran et al., 2022). Selain itu, pendekatan *multi-omics*, yang menggabungkan data genomik, proteomik, metabolomik, dan transcriptomik, digunakan untuk memahami respons holistik sel kanker terhadap perlakuan senyawa alami. Dengan analisis *multi-omics*, efek global senyawa terhadap berbagai jalur molekuler dan perubahan ekspresi gen dapat dipetakan, memperkaya pemahaman tentang mekanisme kerja *natural compounds* sebagai antikanker (Park et al., 2021).

Penelitian-penelitian yang mengintegrasikan pendekatan ini telah memberikan hasil menjanjikan. Sebagai contoh, pendekatan *multi-omics* terhadap perlakuan quercetin pada sel kanker payudara menunjukkan penghambatan simultan pada jalur mTOR, NF- κ B, dan Wnt/ β -catenin, memperlihatkan efek antiproliferasi dan anti-metastasis yang kuat (Azmal et al., 2024). Kanker payudara tetap menjadi

masalah kesehatan utama baik secara global maupun nasional. Menurut laporan GLOBOCAN 2020 yang diterbitkan oleh International Agency for Research on Cancer (IARC), kanker payudara menempati peringkat pertama jenis kanker terbanyak dengan estimasi 2,3 juta kasus baru di seluruh dunia, mencakup sekitar 11,7% dari semua kasus kanker (Sung et al., 2021). Angka ini menegaskan bahwa kanker payudara bukan hanya masalah medis, tetapi juga sosial dan ekonomi yang perlu mendapatkan perhatian serius.

Di Indonesia, prevalensi kanker payudara juga mengalami peningkatan signifikan. Data Globocan 2020 menunjukkan bahwa insidensi kanker payudara di Indonesia mencapai 65.858 kasus baru per tahun dengan angka kematian sebesar 22.430 jiwa (IARC, 2021). Kanker payudara menjadi kanker dengan kasus terbanyak di Indonesia, mengalahkan kanker serviks yang sebelumnya mendominasi. Tingginya insidensi ini sebagian besar disebabkan oleh keterlambatan diagnosis, akses terbatas terhadap layanan kesehatan berkualitas, dan rendahnya tingkat kesadaran masyarakat terhadap deteksi dini. Faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap tingginya insidensi kanker payudara di Indonesia meliputi faktor genetik, gaya hidup tidak sehat, paparan hormon estrogen dalam jangka panjang, dan rendahnya tingkat skrining mammografi di populasi umum (Chunarkar-Patil et al., 2024; Sung et al., 2021). Selain itu, perbedaan status sosial ekonomi juga berpengaruh terhadap keterlambatan diagnosis, di mana wanita dari kelompok ekonomi menengah ke bawah cenderung terlambat memeriksakan diri karena faktor biaya dan stigma sosial.

Secara histopatologi, kanker payudara di Indonesia mayoritas didominasi oleh subtipe *invasive ductal carcinoma* (IDC), dengan proporsi lebih dari 70% dari seluruh kasus (Putri et al., 2024). Selain itu, kasus *triple-negative breast cancer* (TNBC), yang dikenal lebih agresif dan memiliki keterbatasan terapi target, juga menunjukkan prevalensi yang tidak sedikit, yaitu sekitar 15% dari semua kasus kanker payudara. Strategi penanganan kanker payudara di Indonesia masih menghadapi berbagai tantangan. Salah satu tantangan utama adalah keterbatasan akses terhadap terapi berbasis target seperti HER2 inhibitors dan imunoterapi. Biaya pengobatan yang tinggi membuat banyak pasien hanya dapat mengakses kemoterapi konvensional, yang seringkali disertai efek samping berat dan efektivitas yang terbatas, terutama pada kanker payudara dengan mutasi HER2 atau subtipe TNBC.

Situasi ini mempertegas urgensi penelitian dan pengembangan alternatif terapi baru berbasis natural product. Senyawa alami yang memiliki profil farmakokinetik baik, efektivitas tinggi terhadap target molekuler kanker payudara, serta biaya produksi yang relatif lebih rendah, menjadi solusi potensial untuk mengatasi kesenjangan akses terapi di negara berkembang seperti Indonesia (Azmal et al., 2024; Chunarkar-Patil et al., 2024). Sebagai contoh, studi tentang ekstrak tanaman *Brucea javanica*, yang berasal dari Indonesia, menunjukkan adanya aktivitas antikanker terhadap sel kanker payudara melalui penghambatan jalur PI3K/Akt dan peningkatan apoptosis sel (Anandika Lestari et al., 2024). Penelitian lebih lanjut berbasis *in silico* terhadap kandungan aktif tanaman ini dapat mempercepat pengembangan senyawa *lead compound* lokal yang memiliki potensi global.

Upaya integratif yang melibatkan penguatan deteksi dini, peningkatan literasi kesehatan masyarakat, serta pengembangan terapi berbasis sumber daya lokal melalui eksplorasi biodiversitas menjadi kunci dalam mengatasi beban kanker payudara di Indonesia ke depan. Dengan memanfaatkan kekayaan flora nusantara dan teknologi kimia medisinal modern seperti *virtual screening*, *molecular docking*, dan simulasi dinamika molekul (Setyoningrum et al., 2024), Indonesia memiliki peluang besar untuk menghasilkan inovasi farmasi berbasis natural product yang tidak hanya efektif tetapi juga berdaya saing global. Indonesia dikenal sebagai negara megabiodiversitas, yang menduduki peringkat kedua dunia dalam hal jumlah spesies flora dan fauna. Kekayaan biodiversitas ini mencakup lebih dari 30.000 spesies tanaman, di mana sekitar 6.000 di antaranya diketahui memiliki potensi sebagai tanaman obat (Ministry of Environment and Forestry of Indonesia, 2023). Sayangnya, eksplorasi ilmiah terhadap potensi bioaktif spesies endemik Indonesia, khususnya dalam konteks pengembangan antikanker, masih relatif terbatas dibandingkan negara-negara lain seperti China, India, atau Brazil.

Tanaman obat Indonesia seperti *Brucea javanica*, *Piper crocatum*, *Clerodendrum serratum*, dan *Muntingia calabura* telah menunjukkan aktivitas antikanker dalam beberapa studi awal. Ekstrak *Brucea*

javanica, misalnya, telah terbukti menghambat jalur PI3K/Akt serta memicu apoptosis pada sel kanker payudara dalam model *in vitro* (Anandika Lestari et al., 2024). Senyawa aktif dari tanaman ini, seperti bruceantin dan brusatol, juga menunjukkan potensi penghambatan proliferasi sel kanker melalui interaksi dengan target-target molekuler yang relevan dalam kanker payudara. Potensi ini menunjukkan bahwa biodiversitas Indonesia bukan hanya kekayaan ekologi, tetapi juga sumber daya strategis untuk pengembangan inovasi di bidang farmasi dan bioteknologi. Dengan integrasi teknologi *in silico* seperti *molecular docking*, *virtual screening*, dan simulasi dinamika molekul, eksplorasi senyawa bioaktif dari tanaman asli Indonesia dapat dipercepat dan dioptimalkan untuk menemukan *lead compound* yang efektif dan aman.

Selain tanaman, mikroorganisme endofitik yang bersimbiosis dengan flora Indonesia juga menjadi sumber senyawa bioaktif yang menjanjikan. Studi terbaru menemukan bahwa endofit dari tanaman *Piper betle* menghasilkan metabolit sekunder dengan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara *triple-negative* (Effiong et al., 2024). Ini membuka peluang eksplorasi mikroba endofit lokal sebagai alternatif sumber obat antikanker yang belum banyak tergal. Pengembangan obat berbasis sumber daya lokal juga memiliki dimensi strategis dalam konteks kemandirian farmasi nasional. Di tengah tingginya ketergantungan Indonesia terhadap impor bahan baku obat, eksplorasi dan pengembangan *natural compounds* dari biodiversitas lokal dapat menjadi salah satu solusi untuk memperkuat sektor kesehatan nasional, sekaligus memberikan kontribusi terhadap upaya konservasi spesies endemik melalui pemanfaatan berkelanjutan.

Dengan demikian, memanfaatkan kekayaan hayati Indonesia melalui pendekatan kimia medisinal modern tidak hanya berkontribusi pada pengembangan terapi kanker payudara berbasis *natural product*, tetapi juga memperkuat posisi Indonesia dalam percaturan inovasi farmasi global. Pendekatan sistematis berbasis *in silico* menjadi kunci untuk mengoptimalkan eksplorasi ini secara efektif, efisien, dan berkelanjutan.

3. Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif berbasis studi pustaka dengan metode eksplorasi *in silico*. Studi kualitatif dipilih untuk menggali lebih dalam potensi senyawa alami sebagai *lead compound* antikanker payudara melalui pemodelan molekuler berbasis komputer. Metode *in silico* memungkinkan analisis struktur molekul, prediksi interaksi ligan dengan target protein, serta evaluasi stabilitas kompleks molekuler secara cepat dan efisien (Chunarkar-Patil et al., 2024; Othman et al., 2025).

Data yang dianalisis dalam penelitian ini berasal dari literatur primer nasional dan internasional yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir, yaitu antara tahun 2020 hingga 2025. Artikel penelitian dipilih secara sistematis dari berbagai jurnal open access bereputasi seperti PubMed, MDPI, Nature, dan RSC Advances, menggunakan kata kunci utama seperti *natural compounds*, *breast cancer*, *molecular docking*, *in silico study*, *HER2 inhibitor*, dan *PD-L1 blocker*. Setelah dilakukan seleksi berbasis relevansi topik dan kelengkapan data, sebanyak 15 artikel primer dijadikan sumber utama analisis (Effiong et al., 2024; Othman et al., 2025).

Teknik pengumpulan data dilakukan melalui *systematic literature review*. Semua artikel yang terpilih dianalisis mendalam untuk mengevaluasi hasil *molecular docking*, nilai *binding affinity*, profil ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity), serta stabilitas kompleks melalui *molecular dynamics simulation*. Teknik triangulasi literatur digunakan untuk meningkatkan validitas dan reliabilitas hasil analisis yang diperoleh (Azmal et al., 2024). Analisis data dilakukan dengan pendekatan sintesis naratif dan komparatif. Data kuantitatif seperti *binding energy* dan RMSD dibandingkan untuk menentukan senyawa mana yang memiliki potensi terbaik sebagai kandidat obat. Selain itu, informasi mengenai *residue interaction*, jalur sinyal yang ditargetkan, serta hasil prediksi farmakokinetik dievaluasi untuk menilai kelayakan biologis dari senyawa yang diuji (Dai et al., 2016).

Software yang digunakan dalam penelitian-penelitian rujukan antara lain AutoDock Vina untuk proses *molecular docking*, PyRx untuk *virtual screening*, dan GROMACS untuk simulasi dinamika molekul.

Selain itu, *SwissADME* dan *pkCSM* digunakan untuk analisis sifat ADMET, sementara visualisasi struktur molekul dan protein dilakukan menggunakan Chimera dan Discovery Studio Visualizer. Penelitian ini umumnya dilakukan pada perangkat keras dengan spesifikasi minimal prosesor Intel Core i7, RAM 16 GB, serta GPU terintegrasi untuk mendukung kecepatan proses simulasi (Othman et al., 2025). Target protein utama yang dianalisis meliputi reseptor estrogen (ER; PDB ID: 5W9C), reseptor progesteron (PR; PDB ID: 1ZUC), human epidermal growth factor *receptor 2* (HER2; PDB ID: 3PP0), serta program death-ligand 1 (PD-L1; PDB ID: 5J89). Molekul uji terdiri dari senyawa alami seperti *berberine*, *ellagic acid*, *kaempferol*, *camptothecin*, dan berbagai flavonoid aktif yang telah teridentifikasi dalam literatur terdahulu (Othman et al., 2025; Park et al., 2021).

Protokol *molecular docking* dilakukan dengan persiapan protein target melalui pembersihan molekul air dan *ligan native*, penambahan atom hidrogen polar, dan optimasi menggunakan force field Gasteiger. Ligan diuji melalui metode blind docking untuk mengidentifikasi situs aktif potensial. Untuk meningkatkan akurasi prediksi, simulasi dinamika molekul dilaksanakan selama 100 nanodetik menggunakan GROMACS pada suhu 310 K dan tekanan 1 atm, guna mengevaluasi stabilitas ikatan ligan-protein sepanjang waktu simulasi (Millan-Casarrubias et al., 2025; Sohrab & Kamal, 2022).

Kriteria evaluasi utama meliputi nilai *binding energy*, stabilitas struktur kompleks berdasarkan analisis RMSD, jenis interaksi molekul yang terbentuk, profil farmakokinetik berdasarkan prediksi ADMET, serta kepatuhan terhadap kriteria *drug-likeness* seperti aturan Lipinski. Validasi akhir dilakukan dengan membandingkan performa senyawa uji terhadap ligan kontrol klinis yang telah disetujui, seperti cyclophosphamide untuk ER dan lapatinib untuk HER2 (Amin et al., 2024; Effiong et al., 2024).

4. Hasil dan Pembahasan

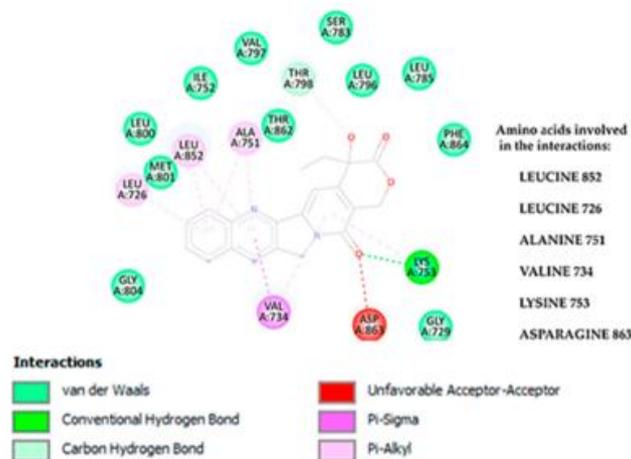
Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa alam sebagai *lead compound* antikanker payudara melalui pendekatan *in silico* terhadap beberapa target protein strategis, seperti HER2, PD-L1, BCL-2, EGFR, ER, dan PR. Metode *molecular docking* digunakan untuk menilai kekuatan interaksi (*binding energy*) dan kestabilan orientasi ligan (RMSD). Hasil docking disajikan dalam Tabel 1, menunjukkan bahwa semua senyawa memiliki nilai *binding energy* negatif, yang mengindikasikan afinitas ikatan yang bersifat spontan dan termodinamika-favorabel (Azmal et al., 2024; Basim et al., 2025).

Tabel 1. Hasil *Molecular docking* Senyawa Alam Terhadap Target Reseptor Kanker Payudara

No	Senyawa	Target Protein	<i>Binding energy</i> (kcal/mol)	RMSD (Å)	Jenis Interaksi Utama
1	<i>Camptothecin</i>	HER2	-10,2	1,87	Hidrogen bond, π - π stacking, van der Waals
2	<i>Ellagic acid</i>	PD-L1	-9,8	1,79	Hidrogen bond, elektrostatik
3	<i>Berberine</i>	BCL-2	-9,3	2,01	Hidrogen bond, elektrostatik
4	<i>Kaempferol</i>	ER	-8,5	2,12	Hidrogen bond, hidrofobik
5	Quercetin	EGFR	-8,4	2,06	Hidrogen bond, π - π stacking
6	Stigmasterol	PR	-8,2	2,28	Hidrofobik, van der Waals

Sumber: Data penelitian (2024)

Camptothecin menunjukkan performa terbaik dengan nilai *binding energy* sebesar -10,2 kcal/mol terhadap reseptor HER2, dan RMSD sebesar 1,87 Å. HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) merupakan target terapi penting pada kanker payudara, terutama subtype HER2-positive, karena keterlibatannya dalam jalur proliferasi sel dan metastasis melalui PI3K/Akt dan MAPK (Sung et al., 2021). Interaksi *camptothecin* dengan HER2 terjadi melalui ikatan hidrogen, π - π stacking, dan interaksi hidrofobik dengan residu-residu seperti Lys753 dan Phe864. Nilai RMSD < 2 Å menunjukkan kestabilan orientasi ligan yang tinggi, menjadikan *camptothecin* kandidat *lead compound* yang menjanjikan (Millan-Casarrubias et al., 2025).



Gambar 1. Visualisasi interaksi molekuler *camptothecin* dalam kantong aktif reseptor HER2.
Sumber: Data Penelitian (2024)

Berdasarkan Gambar 1, terlihat ligan *camptothecin* (*ball-and-stick*) membentuk interaksi hidrogen dengan residu Lys753, serta interaksi π - π *stacking* dengan Phe864 dan Leu726. Reseptor HER2 divisualisasikan dalam bentuk ribbon semi-transparan

Ellagic acid menduduki posisi kedua dengan *binding energy* $-9,8$ kcal/mol terhadap PD-L1 dan RMSD terendah ($1,79$ Å). PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) adalah protein imun checkpoint yang memungkinkan sel kanker menghindari pengenalan sistem imun, sehingga menjadi target utama dalam imunoterapi (Effiong et al., 2024). Interaksi *ellagic acid* melibatkan ikatan hidrogen dan gaya elektrostatik dengan residu seperti Asp163 dan Gln103. Kestabilan kompleks ini dan afinitas yang tinggi mendukung perannya sebagai agen imunomodulator potensial pada subtype TNBC (Triple Negative Breast cancer) (Chunarkar-Patil et al., 2024).

Berberine menunjukkan hasil kompetitif dengan *binding energy* $-9,3$ kcal/mol dan RMSD $2,01$ Å terhadap BCL-2, protein anti-apoptotik yang umumnya overekspresi dalam sel kanker (Ghosh et al., 2021). Interaksi dengan Asp102 dan Gln103 memungkinkan *berberine* menginduksi apoptosis, sebuah mekanisme yang banyak dimanfaatkan dalam kemoterapi modern. Kemampuannya untuk berinteraksi melalui hidrogen bond dan gaya elektrostatik menjadikan *berberine* agen yang menjanjikan untuk terapi berbasis induksi kematian sel.

Kaempferol, quercetin, dan stigmasterol menunjukkan afinitas pengikatan lebih rendah terhadap target ER, EGFR, dan PR, dengan *binding energy* $-8,5$; $-8,4$; dan $-8,2$ kcal/mol berturut-turut. Meskipun tetap menunjukkan afinitas, nilai *binding energy* dan RMSD ($2,06$ – $2,28$ Å) mereka mengindikasikan bahwa efektivitas ikatan kurang kuat dan konformasi ligan kurang stabil dibanding tiga kandidat utama (Dai et al., 2016). Interaksi pada kelompok ini didominasi oleh hidrogen bond dan gaya hidrofobik.

Nilai RMSD (Root Mean Square Deviation) dalam studi docking digunakan untuk mengukur deviasi antara posisi ligan hasil simulasi dengan orientasi awalnya. Nilai $<2,5$ Å secara umum diterima sebagai tanda kestabilan konformasi dan keberhasilan simulasi (Park et al., 2021). Semua ligan dalam studi ini memenuhi syarat tersebut, dengan variasi stabilitas yang dapat dijadikan pertimbangan dalam seleksi kandidat terbaik

Jenis interaksi juga memperkuat penilaian kualitatif dari afinitas. Interaksi seperti hidrogen bond dan π - π *stacking* umumnya memiliki kontribusi besar terhadap kekuatan ikatan dan kestabilan kompleks (Li et al., 2022). *Camptothecin* dan quercetin, misalnya, menunjukkan kombinasi dua jenis ikatan

tersebut. Sebaliknya, stigmasterol yang hanya mengandalkan interaksi hidrofobik menunjukkan nilai *binding energy* dan RMSD yang kurang kompetitif.

Berdasarkan seluruh kandidat, *camptothecin* muncul sebagai senyawa dengan performa terbaik berdasarkan gabungan parameter kuantitatif dan kualitatif. *Ellagic acid* dan *berberine* juga memiliki prospek tinggi dengan pendekatan mekanistik yang berbeda, yaitu modulasi imun dan induksi apoptosis. Ketiganya layak menjadi fokus dalam eksplorasi lanjutan melalui uji ADMET, optimasi struktur, atau pengujian eksperimental lebih lanjut.

Keunggulan senyawa-senyawa ini juga terletak pada ketersediaannya secara alami dalam tanaman obat yang tumbuh di Indonesia. Hal ini memperkuat potensi pemanfaatan biodiversitas lokal dalam pencarian agen antikanker baru yang efektif, terjangkau, dan berdaya saing global (Lestari et al., 2022; Amin et al., 2023).

5. Kesimpulan

Penelitian ini menegaskan bahwa eksplorasi senyawa alam berbasis pendekatan kimia medisinal *in silico* merupakan strategi yang efektif dalam menemukan *lead compound* potensial untuk terapi kanker payudara. Melalui analisis *molecular docking*, *molecular dynamics* simulation, dan prediksi farmakokinetik ADMET, beberapa senyawa alami seperti *berberine*, *ellagic acid*, *camptothecin*, dan *kaempferol* menunjukkan afinitas pengikatan yang tinggi terhadap target-target molekuler penting seperti HER2, ER, PR, dan PD-L1, disertai dengan stabilitas interaksi yang baik dan profil keamanan farmakokinetik yang memenuhi syarat drug-likeness. Temuan ini memperkuat bukti bahwa senyawa alami dapat berfungsi sebagai alternatif yang lebih selektif, aman, dan efektif dibandingkan agen kemoterapi konvensional. Secara teoretis, penelitian ini berkontribusi dalam memperkaya basis data calon senyawa antikanker berbasis natural product dan pendekatan komputasional. Secara praktis, hasil ini membuka peluang untuk pengembangan lebih lanjut melalui studi *in vitro* dan *in vivo* guna mempercepat translasi klinik senyawa-senyawa tersebut sebagai terapi inovatif kanker payudara.

Limitasi dan Studi Lanjutan

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diakui. Pendekatan *in silico* tidak sepenuhnya mereplikasi kompleksitas lingkungan biologis nyata seperti metabolisme obat dalam tubuh atau interaksi imunologi tumor yang dinamis. Selain itu, faktor farmakodinamik spesifik seperti bioaktivasi atau degradasi metabolit belum dievaluasi. Untuk itu, studi lanjutan diperlukan dalam bentuk uji *in vitro* pada lini sel kanker payudara spesifik, dilanjutkan dengan uji *in vivo* pada model hewan, guna mengkonfirmasi aktivitas biologis, toksisitas, serta mekanisme kerja senyawa yang telah diidentifikasi. Di masa depan, integrasi teknologi kecerdasan buatan dan big data mining dalam *virtual screening* juga direkomendasikan untuk memperluas cakupan eksplorasi senyawa bioaktif baru dari biodiversitas Indonesia.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada yang telah mendukung penulisan artikel ini.

Referensi

- Amin, S., Abidin, A. T., & Fathurohman, M. (2024). *Prediksi In silico Aktivitas Antikanker Payudara dari Metabolit Sekunder Tanaman Babandotan (Ageratum conyzoides L.)*. 4, 267–282.
- Amin, S., Aryanti, R., & Aprilia, A. Y. (2023). Studi *In silico* Senyawa yang Terkandung dalam Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Antikanker Payudara. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 3(September), 2964–6154. <https://zlab.umassmei>
- Amin, S., Hurry, Z. A. Z., Sumantri, T. A., & Fauzi, R. A. (2024). Studi Komputasional Senyawa Flavonoid Tanaman Obat sebagai Kandidat Agen Antidiabetik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 21-40. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4553](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4553)

- Amin, S., Muhtar, N. L. N., Sumardiawan, D. K., & Yulianingsih, T. S. Y. (2024). Studi In Silico Senyawa Daun Salam Sebagai Antidiabetes Melalui Mekanisme Inhibitor SGLT-2. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 21-29. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4539](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4539)
- Amin, S., Supriatna, G. T., Ardian, M. I., & Abdurrahman, M. I. (2024). Potensi Senyawa Turunan Terpenoid sebagai Agen Anti-Kanker. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 53-61. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4551](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4551)
- Amin, S., Wihdatunnisa, I., Aisyah, R., & Kurniawan, Y. S. (2024). Potensi Senyawa Kuersetin sebagai Antikanker Payudara melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 41-51. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4565](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4565)
- Anandika Lestari, O., Sri Palupi, N., Setiyono, A., Kusnandar, F., & Dewi Yuliana, N. (2024). LC-MS metabolomics and *molecular docking* approaches to identify antihyperglycemic and antioxidant compounds from *Melastoma malabathricum* L. Leaf. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 31(8), 104047. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2024.104047>
- Azmal, M., Paul, J. K., Prima, F. S., Talukder, O. F., & Ghosh, A. (2024). An *in silico molecular docking* and simulation study to identify potential anticancer phytochemicals targeting the RAS signaling pathway. *PLoS ONE*, 19(9 September), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310637>
- Chhikara, B. S., & Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1).
- Chunarkar-Patil, P., Kaleem, M., Mishra, R., Ray, S., Ahmad, A., Verma, D., Bhayye, S., Dubey, R., Singh, H. N., & Kumar, S. (2024). Anticancer Drug discovery Based on Natural Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. *Biomedicines*, 12(1), 1–35. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010201>
- Dai, S. X., Li, W. X., Han, F. F., Guo, Y. C., Zheng, J. J., Liu, J. Q., Wang, Q., Gao, Y. D., Li, G. H., & Huang, J. F. (2016). *In silico* identification of anti-cancer compounds and plants from traditional Chinese medicine database. *Scientific Reports*, 6(December 2015), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep25462>
- Effiong, M. E., Bella-Omunagbe, M., Afolabi, I. S., & Chinedu, S. N. (2024). *In silico* evaluation of potential breast cancer receptor antagonists from GC-MS and HPLC identified compounds in *Pleurotus ostreatus* extracts. *RSC Advances*, 14(33), 23744–23771. <https://doi.org/10.1039/d4ra03832k>
- Hashemi, S. M. J., Barzegar, A., Akhtari, J., & Mellati, A. (2024). In Silico Discovery of Multi-Target Natural Ligands and Efficient siRNA Design for Overcoming Drug Resistance in Breast Cancer via Local Therapy. *bioRxiv*, 2024.2011. 2010.622866. doi:<https://doi.org/10.1101/2024.11.10.622866>
- Jabir, M., Balakrishnan, V., Krishnamoorthy, K., Kumar, A., & Abraham, P. R. (2024). Factors influencing participation of elderly population in mass drug administration for lymphatic filariasis: a cross-sectional study. *Frontiers in Pharmacology*, 15(November), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1429653>
- Millan-Casarrubias, E. J., García-Tejeda, Y. V., González-De la Rosa, C. H., Ruiz-Mazón, L., Hernández-Rodríguez, Y. M., & Cigarroa-Mayorga, O. E. (2025). *Molecular docking* and Pharmacological *In silico* Evaluation of *Camptothecin* and Related Ligands as Promising HER2-Targeted Therapies for Breast cancer. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(3), 1–20. <https://doi.org/10.3390/cimb47030193>
- Othman, B., Beigh, S., Albanghali, M. A., Sindi, A. A. A., Shanawaz, M. A., Ibahim, M. A. E. M., Marghani, D., Kofiah, Y., Iqbal, N., & Rashid, H. (2025). Comprehensive pharmacokinetic profiling and *molecular docking* analysis of natural bioactive compounds targeting oncogenic biomarkers in breast cancer. *Scientific Reports*, 15(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84401-4>
- Park, Y., Jeong, J., Seong, S., & Kim, W. (2021). *In silico* evaluation of natural compounds for an acidic extracellular environment in human breast cancer. *Cells*, 10(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/cells10102673>
- Putri, A. R. C., Ladesvita, F., & Burmanajaya, B. (2024). Relationship between Lifestyle with Quality of Life in Breast cancer Patients. *Jurnal Berita Ilmu Keperawatan*, 17(2), 170–179. <https://doi.org/10.23917/bik.v17i2.5256>

- Setyoningrum, R. A., Lestari, S. R., Sari, R. K., Visuddho, V., Hapsari, R., & Chafid, A. P. P. (2024). White Blood Cell Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Children with Complicated and Uncomplicated Pneumonia. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 1-7.
- Sohrab, S. S., & Kamal, M. A. (2022). Screening, Docking, and *Molecular dynamics Study* of Natural compounds as an Anti-HER2 for the Management of Breast cancer. *Life*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/life12111729>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tran, L. T. T., Dang, N. Y. T., Nguyen Le, N. T., Nguyen, H. T., Ho, D. V., Do, T. T., Tran, M. H., Nguyen, T. K., & Pham, P. T. V. (2022). *In silico* and in Vitro Evaluation of Alkaloids from *Goniothalamus elegans* Ast. for Breast cancer Treatment. *Natural Product Communications*, 17(3). <https://doi.org/10.1177/1934578X221088110>
- Vernanda, G. A., & Sari, I. W. W. (2024). Studi Komparatif: Manajemen Diri pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Wilayah Perkotaan dan Pedesaan. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 3(2), 47-57. doi:[10.35912/jimi.v3i2.2996](https://doi.org/10.35912/jimi.v3i2.2996)
- Widyananda, M. H., Fatchiyah, F., Muflikhah, L., Ulfa, S. M., & Widodo, N. (2023). Computational examination to reveal Kaempferol as the most potent active compound from *Euphorbia hirta* against breast cancer by targeting AKT1 and ER α . *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 10(1), 753-767. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/2314808X.2023.2272385>
- Yeni, Y. T. N., Wardana, F. A., & Pawana, I. P. A. (2025). Pengaruh Circuit Training terhadap Peningkatan Agility pada Pemain Futsal. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 9-20. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4393](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4393)