

Prediksi Interaksi Senyawa Aktif Bidara (*Ziziphus mauritiana*) Sebagai Antikanker Terhadap Protein HER2

Prediction Of The Interaction Of The Active Compound Of Bidara (*Ziziphus mauritiana*) As Anti-Cancer On HER2 Protein

Nur Haniyyah Muslimah¹, Rizki Nur Wijayanti¹, Dewi Putriarti¹, Hidayatul Lailiyah¹, Erlin Rakhmad Purnama^{1*}

¹Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya

Email: erlinpurnama@unesa.ac.id*

Abstrak

Kanker serviks merupakan salah satu jenis kanker yang terjadi pada leher rahim yang ditandai terdapatnya sel-sel jaringan secara masif tumbuh terus-menerus dan tidak terbatas pada bagian serviks serta lebih dari 90% disebabkan oleh infeksi HPV. Kanker serviks menempati urutan ke-2 setelah kanker payudara dengan presentase sebesar 10,69%. Berbagai upaya telah dilakukan untuk meminimalisir kanker serviks namun berbanding terbalik terhadap efek yang ditimbulkan bagi tubuh. Indonesia kaya akan keanekaragaman flora salah satunya tanaman bidara (*Ziziphus mauritiana*) yang dapat menghasilkan buah dan berpotensi sebagai antikanker. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memprediksi senyawa aktif *Ziziphus mauritiana* terhadap HER2 sebagai antikanker secara komputasi. Penelitian dilakukan dengan menggunakan *web database* secara online antara lain PubChem, PDB dan berbagai *software* meliputi PyRx, AutoDock, PyMOL dan Discovery Studio 2021. Interaksi senyawa aktif *Ziziphus mauritiana* yaitu 5-hydroxymethylfurfural dan nonanoic acid terhadap HER2 (PDB: 6TFZ) menghasilkan nilai *binding affinity* secara berturut-turut sebesar -5 kcal/mol dan -4,8 kcal/mol berpotensi sebagai antikanker serviks. Di sisi lain, hasil interaksi *trastuzumab* dengan HER2 menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar -8,8 kcal/mol. Berdasarkan pemrosesan nilai *binding affinity* diketahui senyawa 5-hydroxymethylfurfural dan nonanoic acid memiliki potensi rendah terhadap HER2 daripada standardnya.

Kata Kunci: Kanker serviks, komputasi, *Ziziphus mauritiana*

Abstract

Cervical cancer is a type of cancer that occurs in the cervix which is characterized by the presence of massive tissue cells that grow continuously and are not limited to the cervix and more than 90% are caused by HPV infection. Cervical cancer is in second place at 10.69% after breast cancer at 19.18%. Various efforts have been made to minimize cervical cancer but are inversely proportional to the effects on the body. On the other hand, Indonesia is rich in flora diversity, one of which is the bidara plant (*Ziziphus mauritiana*) which can produce fruit and has the potential as an anticancer. The purpose of this study was to determine the interaction of the active compound *Ziziphus mauritiana* on HER2 as an anticancer computationally. The research was conducted using online web databases including the PubChem web, PDB, and software including PyRx, AutoDock, PyMOL, and Discovery Studio 2021. The results of the study were the interaction of the active compound *Ziziphus mauritiana* against HER2 with PDB code: 6TFZ as a computational anticancer, namely clindamycin with the value of binding affinity is -7.6 kcal/mol; levetiracetam and nonanoic acid with a binding affinity value of -4.8 kcal/mol were rated lower as cervical anticancer compared to trastuzumab with a binding affinity value of -8.8 kcal/mol.

Keywords: Cervical cancer, computing, *Ziziphus mauritiana*

PENDAHULUAN

Kanker sebagai salah satu permasalahan kesehatan masyarakat Indonesia. Kanker merupakan penyakit kompleks ditandai dengan transformasi sel normal menjadi ganas dan sel invasif serta membutuhkan waktu relatif lama dan mengumpulkan beberapa perubahan molekuler untuk mencapai kontrol atas satu atau lebih penanda kanker (Hanahan &

Weinberg, 2000). Karakteristik kanker antara lain 1) Sekelompok penyakit organisme multiseluler yang lebih tinggi, 2) Perubahan dalam ekspresi banyak gen yang mengarah pada disregulasi program seluler normal untuk pembelahan sel dan diferensiasi sel, 3) Penyebab ketidakseimbangan replikasi sel dan apoptosis yang meningkatkan pertumbuhan populasi sel tumor (Thiagalingam, 2015).

Kasus kanker di Indonesia terus mengalami peningkatan, terlihat terdapatnya peningkatan prevalensi kanker dari 1,4% menjadi 1,49% (Pangribowo, 2019).

Kanker serviks dengan urutan ke-2 sebesar 10,69% setelah kanker payudara sebesar 19,18% (Pangribowo, 2019). Kanker serviks merupakan salah satu jenis kanker yang terjadi pada leher rahim (serviks) yang ditandai terdapatnya sel-sel jaringan yang tumbuh secara terus-menerus dan tidak terbatas pada bagian serviks serta lebih dari 90% disebabkan oleh infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) (Lantika *et al.*, 2017). Pada penderita kanker serviks ekspresi reseptor HER2 telah mengalami peningkatan regulasi (Martinho *et al.*, 2017).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengurangi gejala yang ditimbulkan oleh kanker serviks salah satunya kemoterapi. Kemoterapi memiliki efektivitas yang tinggi namun berbanding terbalik terhadap efek yang ditimbulkan bagi sel-sel normal. Efek dari kemoterapi antara lain supresi sumsum tulang, gejala gastrointestinal seperti mual, berat badan menurun, konstipasi, diare, perubahan emosi, perubahan pada sistem saraf, dan perubahan pada sistem rasa (Nagla, 2010). Kemoterapi regimen paklitaksel-karboplatin merupakan salah satu kemoterapi yang diberikan kepada pasien kanker serviks stadium IIB-IIIB yang memiliki efektivitas dan efek samping yang tinggi terhadap tubuh (Tunas *et al.*, 2016). *Trastuzumab* merupakan salah satu obat untuk pasien kanker serviks diketahui dapat mengurangi angiogenesis sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah serta memicu tumor (Nahta, 2012).

Berdasarkan hal tersebut, diharapkan terdapat pengobatan alternatif berbahan alami sebagai kandidat obat kanker serviks dengan target HER2. Tanaman bidara (*Ziziphus mauritiana*) yang dapat menghasilkan buah dan dapat dikonsumsi sebagai salah satu flora Indonesia dinilai berpotensi sebagai antikanker. Kushwaha *et al.* (2019) menyatakan bahwa buah tanaman *Ziziphus mauritiana* memiliki potensi

sebagai antikanker dengan senyawa aktifnya, yaitu *5-hydroxymethylfurfural* dan *nonanoic acid*. Rumusan masalah dari penelitian adalah bagaimana interaksi senyawa aktif *Ziziphus mauritiana* terhadap HER2 sebagai antikanker secara komputasi. Untuk mengetahui potensi senyawa aktif dari bahan alami dapat dilakukan melalui pendekatan komputasi (*in silico*) (Purnama *et al.*, 2019). Hal tersebut dibuktikan oleh penelitian yang telah dilakukan oleh Purnama *et al.* (2019) menyatakan bahwa senyawa evodiamine dan evodon efektif sebagai senyawa antikanker ovarium secara *in silico* dengan nilai *binding affinity* dari senyawa evodiamine sebesar -7 kkal/mol; RMSD sebesar 1,66Å dan senyawa evodon memiliki nilai *binding affinity* sebesar -5,8 kkal/mol; RMSD sebesar 2,52Å. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi senyawa aktif *Ziziphus mauritiana* terhadap HER2 sebagai antikanker secara komputasi.

METODOLOGI

1. Subjek Penelitian

Penelitian dilakukan melalui web *data base*. Penelitian dilakukan pada Bulan Juni-Oktober 2021. Jenis penelitian adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan kuantitatif.

2. Alat dan Bahan

Alat:

Laptop, kuota internet, web *data base* (PubChem, PDB) dan 3 *software*: AutoDock, PyRx, Discovery Studio 2021 Client.

Bahan:

Struktur 3D senyawa aktif *Ziziphus mauritiana* terdiri dari *5-hydroxymethylfurfural* (Compound CID: 237332) dan *nonanoic acid* (Compound CID: 8158); protein target HER2 (Kode PDB: 6TFZ).

3. Metode dan Desain Penelitian

- Analisis farmakologikal dan struktur senyawa *5-hydroxymethylfurfural* dan *nonanoic acid* dari tanaman *Ziziphus mauritiana* (web database

PubChem:

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

- Minimasi struktur senyawa 5-*hydroxymethylfurfural* dan *nonanoic acid* menggunakan software Pyrex.
 - Mengoleksi protein HER2 dari PDB sebagai target kanker serviks (*web database* PDB: <http://rcsb.org>)
 - Steriliasi struktur HER2 menggunakan software AutoDock.
 - *Molecular docking* menggunakan software PyRx dilakukan ketika minimasi dan sterilisasi telah selesai. Diperoleh skor nilai *binding affinity* dan RMSD (software PyRx).
 - Visualisasi hasil docking menggunakan software PyMOL dan Discovery Studio 2021.
 - Analisis interaksi senyawa aktif *Ziziphus mauritiana* meliputi 5-*hydroxymethylfurfural* dan *nonanoic acid* terhadap protein target HER2 sebagai antikanker serviks dari nilai *binding affinity* dan RMSD yang diperoleh.
4. Teknik Pengumpulan Data
- Melakukan *molecular docking* menggunakan software PyRx untuk mengetahui interaksi antara ligan dengan protein secara *blind docking*. Hasil dari *molecular docking* adalah nilai *binding affinity* dan RMSD. Selanjutnya, dilakukan visualisasi hasil docking agar lebih representatif untuk diketahui jenis ikatan beserta residu asam amino yang dihasilkan menggunakan software PyMOL dan Discovery Studio 2021. .
5. Analisis dan Interpretasi Data
- Hasil dari *molecular docking* yaitu memperoleh nilai *binding affinity* dan RMSD. Selanjutnya dilakukan visualisasi menggunakan software PyMOL dan Discovery Studio 2021 agar visualisasi hasil docking berupa jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dengan protein lebih representatif. Semakin negatif nilai *binding affinity* maka semakin kuat ikatan yang terjadi, dan begitu sebaliknya (Purnomo, 2011).

HASIL DAN PEMBAHASAN

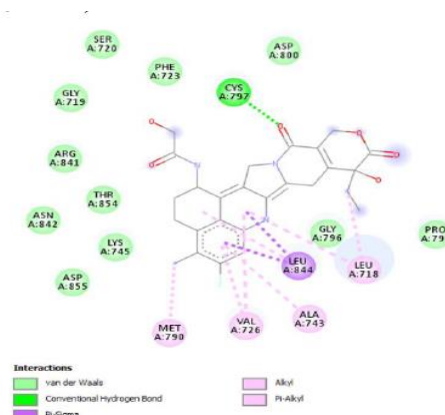
Kanker adalah pertumbuhan sel yang abnormal disebabkan oleh beberapa perubahan dalam ekspresi gen yang mengarah pada keseimbangan yang tidak teratur dari proliferasi sel dan kematian sel dan akhirnya berkembang menjadi populasi sel yang dapat menginvasi jaringan dan bermetastasis ke tempat yang jauh, menyebabkan morbiditas, dan jika tidak diobati menyebabkan kematian (Ruddon, 2007).

Kanker serviks ditandai dengan terdapatnya sel-sel jaringan yang tumbuh secara masif pada bagian serviks serta lebih dari 90% kanker serviks disebabkan oleh infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) (Lantika *et al.*, 2017). Faktor risiko utama antara lain 1) Infeksi menular seksual dari spesies *Human Papilloma Virus* (HPV), 2) Hubungan seks dini, dan 3) Banyak pasangan seks, adapun faktor risiko tambahan yaitu terinfeksi HIV dan sistem kekebalan tubuh yang lemah (Ruddon, 2007).

Biomarker dalam rangkaian karsinogenesis dapat melakukan deteksi dini terhadap kanker, namun tidak memberikan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup untuk deteksi kanker (Thiagalingam, 2015).

Prinsip kerja pengobatan kanker serviks yaitu dengan membunuh sel-sel kanker, mengontrol pertumbuhan sel kanker, dan menghentikan pertumbuhannya agar tidak menyebar, atau untuk mengurangi gejala yang disebabkan oleh kanker salah satunya melalui kemoterapi (Lantika *et al.*, 2017). *Trastuzumab* merupakan salah satu obat untuk pasien kanker serviks dengan menargetkan pada HER2 (kode PDB: 6TFZ).

Trastuzumab diketahui memiliki nilai *binding affinity* sebesar -8,8 kcal/mol. Berikut merupakan hasil visualisasi hasil docking antara *trastuzumab* terhadap 6TFZ.



Gambar 1. Visualisasi hasil docking antara *trastuzumab* terhadap 6TFZ (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Berbagai upaya untuk meminimalisir gejala dari kanker serviks dengan menggunakan obat-obatan tentu memiliki efek samping bagi tubuh. Di sisi lain, Indonesia kaya akan keanekaragaman hayati berupa flora salah satunya tanaman bidara (*Ziziphus mauritiana*) yang menghasilkan buah berwarna merah kecokelatan dengan tekstur renyah dan rasa manis (Raharjeng *et*

al., 2020). Buah tanaman *Ziziphus mauritiana* biasa dikonsumsi oleh masyarakat sebagai camilan (Puspitaningsih *et al.*, 2021). Tanpa diketahui buah dari *Ziziphus mauritiana* berpotensi sebagai antikanker. *Ziziphus mauritiana* dapat hidup pada kondisi lingkungan yang sedikit kering, di lahan basa maupun asam (Raharjeng & Masliyah, 2020).



Gambar 2. Tanaman Bidara (*Ziziphus mauritiana*) (Sumber: Dokumentasi Pribadi)

Kuswaha *et al.* (2019) menyatakan bahwa buah tanaman *Ziziphus mauritiana* memiliki potensi sebagai antikanker berdasarkan kandungan senyawa aktifnya, tanaman ini diketahui mengandung 5-hydroxymethylfurfural dan nonanoic acid.

Berdasarkan kandungan senyawa aktif yang terdapat pada buah tanaman *Ziziphus mauritiana* tersebut maka dilakukan penelitian secara komputasi untuk mengetahui interaksi antara 5-

hydroxymethylfurfural dan nonanoic acid terhadap HER2 (Kode PDB: 6TFZ).

Untuk mengetahui potensi senyawa aktif dari bahan alami dapat dilakukan melalui pendekatan komputasi *in silico* (Sanora *et al.*, 2019). Uji *in silico* dilakukan dengan memprediksi aktivitas senyawa dari suatu bahan alami yang berpotensi obat serta menghilangkan senyawa lain yang memiliki aktivitas rendah (Saifuddin *et al.*, 2014). Komputasi (*in silico*) memiliki beberapa keuntungan antara lain dapat menghemat

waktu, energi, dan biaya (Suhud, 2015). Melalui pendekatan komputasi (*in silico*), penghilangan senyawa dengan aktivitas rendah dapat dilakukan secara efektif serta dapat mengetahui interaksi senyawa dengan target dan kemungkinan toksis dari senyawa tersebut (Istyastono, 2011; Meng *et al.*, 2011).

Komputasi (*in silico*) dapat dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa D-alpha-Tocopherol dari ekstrak daun zodia (*Evodia suaveolens*) sebagai antikanker dan diketahui bahwa senyawa tersebut dinilai kurang efektif sebagai kandidat obat antikanker karena tingginya nilai *binding affinity* dan RMSD yang dihasilkan saat berinteraksi dengan protein EGFR dan protein ALK (Mastura *et al.*, 2020).

Berdasarkan hal tersebut maka dapat diketahui pentingnya untuk mengetahui

aktivitas *in silico* senyawa aktif dari suatu tanaman yang berpotensi sebagai antikanker terhadap protein target sejak dini. Sehingga dengan mudah mendapatkan informasi pengobatan alternatif dan meminimalisir laju mortalitas masyarakat yang terpapar kanker. Salah satu metode dalam komputasi (*in silico*) yaitu dengan *molecular docking* (Sanora *et al.*, 2019).

Molecular docking merupakan salah satu teknik komputasi yang digunakan untuk mengidentifikasi serta mengoptimisasi senyawa aktif dari tanaman *Ziziphus mauritiana* yang berperan dalam penemuan obat dengan suatu target (Rastini *et al.*, 2019). Adapun hasil *molecular docking* antara senyawa aktif buah *Ziziphus mauritiana* dengan HER2 tersaji pada

Tabel 1.

Tabel 1. Hasil *molecular docking* (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Protein Target	Ligan	Jenis Kanker	Binding Affinity (kcal/mol)	RMSD (lb) (Å)
6TFZ	5-hydroxymethylfurfural	Serviks	-5	1,431
	Nonanoic Acid		-4,8	1,394
	Ligan N7B		-11,8	1,249
	Trastuzumab		-8,8	1,791

Berdasarkan hasil docking yang dilakukan dengan mengetahui nilai *binding affinity* menunjukkan bahwa aktivitas senyawa aktif dari tanaman *Ziziphus mauritiana* yaitu 5-hydroxymethylfurfural dan nonanoic acid terhadap protein 6TFZ memiliki energi pengikatan yang lebih lemah dibandingkan dengan Trastuzumab.

Nonanoic acid merupakan salah satu senyawa aktif derivat dari oleic acid dinilai berpotensi menekan onkogen HER2 sebesar 20% pada karsinoma payudara (Menendez *et al.*, 2005). Arif *et al.*, (2021) dalam penelitiannya terkait identifikasi senyawa bioaktif pada tanaman Abiu menyatakan bahwa 5-hydroxymethylfurfural berpotensi sebagai antikanker.

Nonanoic acid dilakukan uji secara *in vitro* untuk diketahui aktivitas antiproliferasi terhadap *cell lines* yaitu MCF-7 dengan target protein HER2 dengan tiga konsentrasi yang berbeda. Pada semua konsentrasi

diketahui nonanoic acid yang merupakan derivat dari oleic acid yang lemah terhadap *cell lines* dan MCF-7 (Menendez *et al.*, 2005). Mekanisme penghambatan senyawa kandidat terhadap sel MCF-7 yang merupakan sel kanker payudara terjadi melalui induksi apoptosis sel kanker. Induksi apoptosis sel kanker merupakan proses bunuh diri sel kanker tanpa mengganggu sel normal dan tidak menyebabkan terjadinya inflamasi (Wong, 2011).

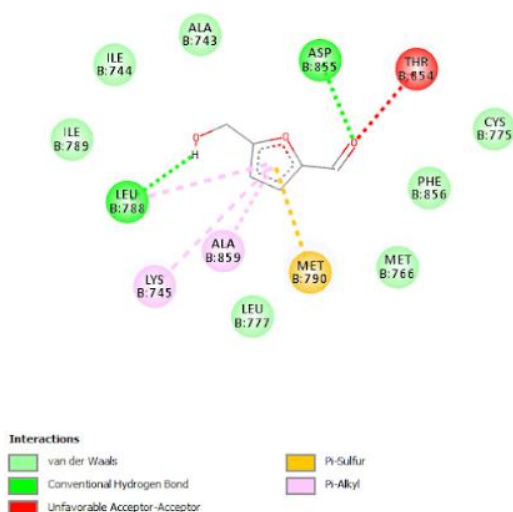
5-hydroxymethylfurfural dapat menghambat siklus sel kanker secara selektif tanpa memberikan efek toksisitas pada sel yang normal sehingga akan menginduksi terjadinya apoptosis (Li & Xu, 2013). Induksi seluler apoptosis merupakan strategi utama yang digunakan dalam pengobatan kanker (Liu *et al.*, 2019). Mekanisme apoptosis merangsang penghancuran diri secara seluler, membentuk perubahan

morfologis dan biokimia yang berbeda dalam inti sel dan sitoplasma (Battoolet *al.*, 2017).

5-hydroxymethylfurfural dan *nonaoic acid* berpotensi sebagai antikanker dan berbanding terbalik terhadap pemrolehan nilai *binding affinity* saat berinteraksi dengan HER2 (kode PDB: 6TFZ) yang merupakan protein target dari kanker serviks. Berdasarkan nilai *binding affinity* yang diperoleh dari senyawa aktif buah *Ziziphus mauritiana* yaitu *5-hydroxymethylfurfural* sebesar -5 kcal/mol dan *nonaoic acid* dengan nilai *binding*

affinity sebesar -4,8 kcal/mol menunjukkan semakin lemah ikatan yang terjadi terhadap HER2 (kode PDB: 6TFZ).

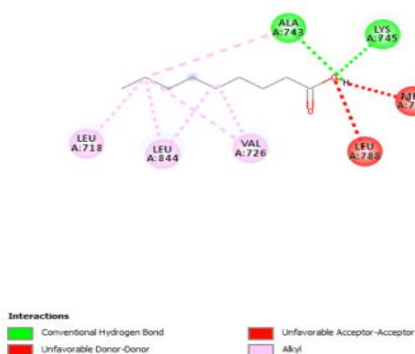
Bioaktivitas berdasarkan hasil visualisasi interaksi senyawa *5-hydroxymethylfurfural* berinteraksi dengan protein target 6TFZ beserta residu asam amino yang terbentuk dan jenis ikatannya, senyawa *5-hydroxymethylfurfural* berinteraksi dengan protein target 6TFZ berupa ikatan Van der Waals dengan residu asam amino berupa LeuB:844; ThrB:854; MetB:790; ValB:726; AlaB:859; LysB: 745; AspB:855; AsnB:842.



Gambar 3. Visualisasi hasil docking antara *5-hydroxymethylfurfural* terhadap 6TFZ (Sumber: Dokumentasi Pribadi)

Bioaktivitas berdasarkan hasil visualisasi interaksi senyawa *nonaoic acid* berinteraksi dengan protein target 6TFZ beserta asam amino dan jenis ikatannya,

senyawa *nonaoic acid* berinteraksi dengan protein target 6TFZ berupa ikatan hidrogen dengan residu asam amino yaitu AlaA:743 dan LysA:745.



Gambar 4. Visualisasi hasil docking antara *nonaoic acid* terhadap 6TFZ (Sumber: Dokumentasi Pribadi)

Berdasarkan hal tersebut maka 5-hydroxymethylfurfural dan nonaoic acid memiliki potensi yang rendah sebagai kandidat obat antikanker serviks terhadap protein target HER2. Semakin negatif nilai *binding affinity* maka semakin kuat ikatan yang terjadi, dan begitu sebaliknya (Purnomo, 2011).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Interaksi senyawa aktif buah *Ziziphus mauritiana* terhadap HER2 dengan kode PDB: 6TFZ sebagai antikanker secara komputasi dinilai lemah berdasarkan nilai *binding affinity* diketahui 5-hydroxymethylfurfural sebesar -5 kcal/mol dan nonaoic acid dengan nilai *binding affinity* sebesar -4,8 kcal/mol menunjukkan ikatan yang lemah terhadap HER2 (kode PDB: 6TFZ) yang merupakan protein target dari kanker serviks. Senyawa 5-hydroxymethylfurfural berinteraksi dengan protein target 6TFZ berupa ikatan Van der Waals dengan residu asam amino berupa LeuB:844; ThrB:854; MetB:790; ValB:726; AlaB:859; LysB: 745; AspB:855; AsnB:842. Senyawa nonaoic acid berinteraksi dengan protein target 6TFZ berupa ikatan hidrogen dengan residu asam amino yaitu AlaA:743 dan LysA:745.

Saran

Saran penulis untuk penelitian selanjutnya adalah validasi senyawa yang berpotensi sebagai antikanker menggunakan *molecular dynamics*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya atas kesempatan dan bantuan dana sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik. Tak lupa juga ucapan terimakasih penulis kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, serta keluarga tercinta, handai taulan, dan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian

sehingga penelitian dapat terselesaikan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

- Batool, R., Aziz, E., Tan, B.-K.-H., Mahmood, T., 2017. *Rumex dentatus* Inhibits Cell Proliferation, Arrests Cell Cycle, and Induces Apoptosis in MDA-MB-231 Cells Through Suppression of the NF- κ B Pathway. *Front. Pharmacol.* 8:731.
- Hanahan, D. dan Weinberg, A.R. 2000. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 100(1):57-70.
- Dixit, S., et al. 2015. Isolation and Evaluation of Anticancer Efficacy of Stigmasterol in a Mouse Model of DMBA-Induced Skin Carcinoma. *Drug Design, Development, and Therapy.* 9:2793-2800.
- Fonkem, E., Bricker, P., Mungali, D., Aceves, J., Ebwe, E., Tang, W., Kirmani, B. 2013. The Role of Levetiracetam in Treatment of Seizures in Brain Tumor Patients. *Frontiers in Neurology Article.* 4:153.
- Friedman G.D., Oestreicher N., Chan J., Quesenberry C.P., Jr., Udaltsova N., Habel L.A. 2006. Antibiotics and risk of breast cancer: Up to 9 years of follow-up of 2.1 million women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 15:2102-2106.
- Husna, M., Kurniawan, S.N. 2017. Mekanisme Kerja Obat Anti Epilepsi Secara Biomolekuler. *Malang Neurology Journal.* 4(1):38-45.
- Istyastono, E.P. 2011. Peran Komputer dalam Penemuan Obat. Retrieved September 18, 2019. URL: from <http://www.komputasi.lipi.go.id/utama.cgi?cetakartikel&1324087835>. Diakses tanggal 8 November 2021.
- Klastersky, J., Coppens, L., Mombelli, G. 2021. Anaerobic Infection in Cancer Patients: Comparative Evaluation of Clindamycin and Cefoxitin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 16(3):366-371.

- Kushwaha, P., Yadav, S.S., Singh, V., Dwivedi, L.K. 2019. GC-MS Analysis of Bio-Active Compounds in Methanolic Extract of *Ziziphus mauritiana* Fruit. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 10(6): 2911-2916.
- Lantika, Y.F.O. 2017. Kajian Pola Pengobatan Penderita Kanker Serviks Pada Pasien Rawat Inap Di Instalasi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Periode 2014-2015. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 1(8):448-455.
- Li S. & Xu J. 2013. Traditional Chinese Medicinal Composition Having Lung Cancer Chemotherapy Synergistic Attenuation Effect and Preparation Method and Application Thereof. *Faming Zhuanli Shenqing*. CN 103127296 A 20130605.
- Martinho, O., Oliveira, R.S., Cury, F.P., Barbosa, A.M., Granja, S., Evangelista, A.F., Marques, F., Gonçalves, V.M., Carneiro, D.C., Paula, F.E.D., Zanon, M., Neto, C.S., Moreira, M.A.R., Baltazar, F., Filho, A.L., Reis, R.M. 2017. HER Family Receptors are Important Theranostic Biomarkers for Cervical Cancer: Blocking Glucose Metabolism Enhances the Therapeutic Effect of HER Inhibitors. *Theranostics*. 7(3):717-731.
- Mastura, E.Y., Asri, M.T., Purnama, E.R. 2020. Biokomputasi Aktivitas Senyawa D-alpha-Tocopherol dari Ekstrak Daun Zodia (*Evodia suaveolens*) sebagai Antikanker secara *In Silico*. *Lentera Bio*. 9(2):129-136.
- Menendez, J., Vellon, L., Colomer, R., Lupu, R. 2005. Oleic Acid, The Main Monounsaturated Fatty Acid of Olive Oil, Suppresses Her-2/Neu (Erb-2) Expression and Synergistically Enhances The Growth Inhibitory Effects of Trastuzumab in Breast Cancer Cells With Her-2/Neu Oncogene Amplification. *Ann Oncol*. 16:359-371.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. 2011. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*. 7(2):146-157.
- Nagla H. et al. 2010. The Effect of Combining Herbal Therapy with Conventional Chemotherapy on the Incidence of Chemotherapy Side Effects in 2nd Stage Breast Cancer Patients. *Journal of American Science, Medical- Surgical Nursing Department, Faculty of Nursing*. 11(6):748-801.
- Nahta, Rita. 2012. Molecular Mechanism of Trastuzumab-Based Treatment in HER2-Overexpressing Breast Cancer. *ISRN Oncology*. 2012: 428062.
- Pangribowo, S. 2019. *Beban Kanker di Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi.
- Purnomo, H. 2011. *Kimia komputasi: molecular docking plants, penambatan molekul plants [protein-ligand-ant-system]*. Penerbit Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Puspitaningsih, N.W.E., Mahyuni, L.P. 2021. Pelatihan Pembuatan Daun Bidara Leaves Into Traditional Scrub Products in Kutuh Village. *Jurnal Pengabdian Masyarakat*. 5(4): 488-499.
- Ruddon, R.W. 2007. *Cancer Biology Fourth Edition*. OXFORD University Press. New York.
- Ruswanto, Mardhiaha, Mardianingrum, R., Novitriani, K. 2015. Sintesis dan Studi *In Silico* Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohydrazide sebagai Kandidat Anti tuberkulosis. *Chimica et Natura Acta*. 3(2): 54-61.
- Purnama, E.R., Sanora, G.D., Handoyo, M.O.M., Mastura, E.Y. 2019. Effectiveness of Evodiamine and Evodone as Ovarian Anticancer *In Silico*. *National Seminar on Chemistry*. 1: 14-16.

- Sanora, G.D., Mastura, E.Y., Handoyo, M.O.M., Purnama, E.R. 2019. Aktivitas Senyawa 3,5,7-Octatrien-2-OL,2,6, Dimethyl dari Ekstrak Zodia sebagai Kandidat Obat Antikanker Paru-paru secara In Silico. *SN-Biosper*. 1-8.
- Suhud, F. 2015. Uji Aktivitas In-Silico Senyawa Baru 1-Benzil-3-benzoilura Induk dan Tersubstitusi sebagai Agen Antiproliferatif. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 7(4): 242-251.
- Zhao, H., Zhang, X., Wang, M., Lin, Y., Zhou, S. 2021. Stigmasterol Simultaneously Induces Apoptosis and Protective Autophagy by Inhibiting Akt/mTOR Pathway in Gastric Cancer Cells. *Frontiers in Oncology Article*. 11: 629008.
- Thiagalingam, S. 2015. *Systems Biology of Cancer*. Cambridge University Press. Cambridge.
- Tunas, I., Yowani, S.C., Indrayathi, Noviyani, R., Budiana, I.N. (2016). Penilaian Kualitas Hidup Pasien Kanker Serviks dengan Kemoterapi Paklitaksel-Karboplatin di RSUP Sangiah. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 5(1): 35-46.